# Требуется сборка. Расшифровываем четыре миллиарда лет истории жизни — от древних окаменелостей до ДНК

# Нил Шубин

Перевод Т. Мосоловой

Памяти моих родителей

Сеймура и Глории Шубин

## Пролог

Десятилетия, проведенные за разглядыванием камней, изменили мое отношение к живой материи. Если вы умеете искать, научное исследование превращается в охоту за сокровищами, такими как ископаемые рыбы с руками, змеи с ногами или прямоходящие приматы, — за древнейшими существами, которые могут что-то сообщить о важных моментах в истории жизни. В книге «Внутренняя рыба» я рассказывал, как правильно составленный план поисков и удача позволили нам с коллегами найти в арктической Канаде *Tiktaalik roseae —* рыбу с шеей, локтями и запястьями. Это существо оказалось мостиком через провал, разделявший жизнь в воде и на суше, и свидетельствовало о важном периоде в истории, когда наши очень древние предки были рыбами. На протяжении почти двух столетий благодаря подобным находкам мы узнавали, как действует эволюция, как устроены тела и как они формируются. Но затем в палеонтологии наступил поворотный момент, и этот момент совпал с началом моей научной работы — теперь уже почти сорок лет тому назад.

Я вырос на журналах *National Geographic* и телевизионных документальных фильмах и с ранних лет знал, что хочу отправиться в экспедицию на поиски окаменелостей. Это увлечение привело меня в аспирантуру Гарвардского университета, откуда в середине 1980-х годов я сам наконец впервые отправился на охоту за окаменелостями. Не имея возможности совершить путешествие в какое-то экзотическое место, я исследовал придорожные камни к югу от Кембриджа в Массачусетсе. Вернувшись однажды после полевых исследований, я обнаружил на своем рабочем столе подборку журнальных статей. Эта стопка бумаги открыла мне глаза на кардинальные перемены в мире палеонтологии.

Один аспирант нашел в библиотеке статьи о том, что несколько групп исследователей обнаружили ДНК, отвечающую за построение тел животных, и выявили гены, на основе которых создаются головы, крылья и антенны мух. Это само по себе казалось невероятным, но это было еще не все: версии тех же самых генов участвовали в создании тел рыб, мышей и людей. В статьях проблескивало начало новой науки, способной объяснить, как в эмбрионе закладывается строение животного и как происходила эволюция животных на протяжении миллионов лет.

Эксперименты с ДНК обещали ответить на вопросы, ранее находившиеся исключительно в компетенции охотников за окаменелостями. Более того, понимание функции ДНК могло помочь отыскать генетический механизм тех изменений, которые я пытался объяснить с помощью древних камней.

Как существа из прошлого, оставшиеся только в виде окаменелостей, я должен был либо исчезнуть, либо эволюционировать. Вымирание — не выход для ученого, так что частью моей интеллектуальной работы стало глубокое погружение в генетику, биологию развития и мир ДНК. После того как я прочел те журнальные статьи, моя работа как бы разделилась надвое: я проводил лето в полевых исследованиях в поисках окаменелостей, а остальную часть года занимался изучением эмбрионов и ДНК. Оба подхода могут помочь ответить на один вопрос: как происходят значительные перемены в истории жизни?

Последние двадцать лет технологические новшества появляются с головокружительной скоростью. Аппараты для секвенирования генома стали настолько мощными, что выполнение проекта по расшифровке генома человека, продлившееся более десяти лет и стоившее миллиарды долларов, теперь бы заняло полдня и обошлось менее чем в тысячу долларов. Секвенирование — лишь один пример. Мощности компьютеров и методы визуализации позволяют заглядывать внутрь эмбрионов и даже наблюдать поведение молекул внутри клеток. Технологии с использованием ДНК стали такими эффективными, что мы легко можем клонировать самых разных животных, от лягушки до обезьяны, и создавать мышей с генами человека или мухи. Теперь мы способны отредактировать ДНК практически любого организма, и это дает нам возможность удалять или переписывать гены, на основе которых создаются тела буквально всех видов животных и растений. На уровне ДНК мы можем понять, какое сочетание генов определяет различия между лягушкой, форелью, шимпанзе и человеком.

Эта революция привела нас к знаменательному результату. Камни и окаменелости вкупе с ДНК-технологиями позволяют подступиться к некоторым классическим вопросам, над которыми тщетно бились Дарвин и его современники. Новые эксперименты открывают многомиллиардную историю развития жизни, в которой были слияния, переназначения, соперничество, воровство и войны. И все это происходило внутри ДНК. На геном постоянно нападают вирусы, отдельные части генома враждуют между собой, но из поколения в поколение геном в каждой клетке животного выполняет положенную работу. Результатом этого динамического развития становится появление новых органов и тканей — тех биологических инноваций, что изменяют мир.

На протяжении миллиардов лет после возникновения жизни наша планета оставалась зоопарком микробов. Примерно миллиард лет назад одноклеточные микробы дали начало сложным существам, имеющим тело. Еще через несколько сотен миллионов лет появилось все остальное — от медузы до человека. С тех пор возникли живые существа, умеющие плавать, летать и думать, и каждое усовершенствование влекло за собой следующее. Птицы используют для полета крылья и перья. Сухопутные животные имеют легкие и конечности. И так далее, и тому подобное. Начиная от очень простых предков животные эволюционировали таким образом, что научились жить на дне океана и в голых пустынях, процветать на вершинах гор и даже ходить по Луне.

Великие превращения в истории жизни вызвали значительные перемены в способах существования животных и в строении их тел. Превращение рыб в сухопутных животных, появление птиц и даже начало формирования тел из одноклеточных существ — это лишь отдельные примеры революционных преобразований в истории жизни. И в науке, которая пытается их изучать, было множество неожиданностей. Если вы думаете, что перья возникли, чтобы птицам было легче летать, а легкие и ноги — чтобы животные могли ходить по земле, вы будете не одиноки. Но при этом совершенно не правы.

Развитие науки позволят ответить на некоторые главные вопросы о самой сути нашего бытия. Возникли ли мы на этой планете в результате случайного стечения обстоятельств? Или история нашего появления была каким-то образом предопределена?

История жизни представляет собой долгий, странный и удивительный путь, состоящий из проб и ошибок, случайностей и неизбежности, поворотов, революций и изобретений. Об этом пути и о наших способах его познания мы и поговорим в этой книге.

## Глава 1

## Всего два слова

Некоторые люди находят себе тему для исследований в лаборатории или в экспедиции. Я свою нашел на одной картинке на экране.

В начале аспирантуры я посещал курс лекций одного заслуженного профессора о самых важных событиях в истории жизни. Это было страшно интересно, и меня сразу увлекли большие загадки эволюции. Темой для еженедельных обсуждений были разные эволюционные превращения. На одном из первых занятий профессор показал простую схему, отражавшую на тот момент, в 1986 году, наши знания о превращении рыб в сухопутных животных. В верхней части рисунка была изображена рыба, внизу — раннее ископаемое земноводное. От рыбы к земноводному вела стрелка. Мой взгляд ухватился не за рыбу, а именно за эту стрелку. Я посмотрел на рисунок и почесал голову. Сухопутная рыба? Как такое возможно? Это показалось мне превосходной научной загадкой, которой следовало заняться. Это была любовь с первого взгляда. Так началась сорокалетняя эпопея с путешествиями на оба полюса и по нескольким континентам в поисках окаменелостей, которые могли бы проиллюстрировать этот переход.

Но когда я пытался объяснить мою задачу родным и знакомым, я часто натыкался на странные взгляды и вежливые вопросы. Превращение рыбы в наземное существо подразумевает формирование нового типа скелета с конечностями для ходьбы, а не для плавания. Кроме того, нужен новый способ дыхания — с помощью легких, а не жабр. Способы питания и воспроизводства тоже подлежат трансформации: питаться и откладывать яйца в воде и на суше — совсем не одно и то же. Буквально все системы организма должны измениться одновременно. Какая польза от ног для передвижения по суше, если животное не может есть, дышать и воспроизводиться? Переход к наземной жизни требует не какого-то одного изобретения, а сотен взаимосвязанных изобретений. И такая же сложность возникает при объяснении любого из тысяч других превращений в истории жизни — от обретения способности летать или ходить на двух ногах до происхождения тел и самой жизни. Мои поиски казались обреченными на неудачу с самого начала.

Решение этой дилеммы отражается в знаменитой фразе писательницы Лилиан Хеллман. Описывая свою непростую жизнь (в 1950-х годах она состояла в черном списке людей, подозревавшихся в антиамериканской деятельности), она однажды заметила: «Ничто, конечно же, не начинается в тот момент, когда вы думаете, что оно началось». Этой фразой, сама того не подозревая, она описала суть одной из самых мощных эволюционных идей, которая объясняет происхождение большинства органов, тканей и последовательностей ДНК у всех существ, живущих на планете Земля.

Семена этой идеи в биологии стали прорастать благодаря одной из самых противоречивых фигур в истории науки — ученому, который, будучи верен себе, изменил науку тем, что был не прав.

Чтобы понять смысл последних открытий в изучении генома, нам следует вернуться ко временам более ранних исследований. Викторианская Англия была кристаллизатором идей и открытий. Есть что-то поэтическое в том, что понимание роли ДНК в истории жизни основано на идеях, возникших прежде, чем люди узнали о существовании генов.

Сент-Джордж Джексон Майварт (1827—1900) родился в Лондоне в семье набожных евангелистов. Его отец проделал путь от дворецкого до владельца одной из самых известных гостиниц города. Это дало сыну возможность стать джентльменом и самому выбрать себе профессию. Майварт, как и его современник Чарльз Дарвин, интересовался природой чуть ли не с пеленок. В детстве он коллекционировал насекомых, растения и минералы, часто делая подробные записи и придумывая схемы классификации. Казалось, естественная история — его судьба.

Но затем в его жизни возникла еще одна важнейшая тема — борьба с авторитетами. С наступлением подросткового возраста ему все труднее было уживаться с семейной англиканской верой. К огромному разочарованию родителей, он перешел в католичество. Этот серьезный для шестнадцатилетнего подростка поступок имел неожиданные последствия. Принадлежность к римской католической церкви означала, что Майварт не может поступить в Оксфорд или Кембридж, поскольку английские университеты в то время были закрыты для католиков. Не имея никакой возможности изучать естественную историю, он избрал единственный оставшийся путь: поступил в юридическую школу, где религиозные взгляды не имели значения, и стал адвокатом.

Я не знаю, вел ли когда-нибудь Майварт юридическую практику, но естественная история осталась его страстью. Как джентльмен он был вхож в высшие научные круги, где завел знакомства с известными людьми той эпохи, в частности с Томасом Генри Гексли (1825—1895), который вскоре стал виднейшим защитником идей Дарвина в публичном пространстве. Гексли был специалистом в области сравнительной анатомии и собрал вокруг себя группу способных учеников. Майварт сблизился с этим знаменитым человеком, работал в его лаборатории и даже принимал участие в семейных праздниках в доме Гексли. Под руководством Гексли Майварт выполнил продуктивную, хотя и почти исключительно описательную работу по сравнительной анатомии приматов. Его подробное описание строения скелета до сих пор имеет ценность. На момент публикации Дарвином первого издания книги «О происхождении видов» в 1859 году Майварт считал себя сторонником новой идеи Дарвина — вероятно, просто по той причине, что попал под влияние Гексли.



Сент-Джордж Джексон Майварт, умудрившийся разозлить всех участников эволюционных споров

Однако, как это случилось в молодости в отношении англиканской веры, в отношении идей Дарвина о постепенных изменениях у Майварта тоже возникли сомнения и возражения. Он начал выражать свое мнение на публике — сначала робко, потом все смелее. Собрав доказательства в поддержку своих раскольнических взглядов, он сочинил ответ на книгу «О происхождении видов». Если у него и оставались какие-то друзья среди бывших коллег по работе в области естественной истории, он потерял их всех, заменив в заголовке своей книги «О генезисе видов» одно-единственное слово из заголовка книги Дарвина.

Не давал покоя Майварт и католической церкви. В религиозных журналах он писал о том, что концепции непорочного зачатия и непогрешимости церкви столь же маловероятны, как идеи Дарвина. После выхода книги «О генезисе видов» его фактически исключили из научных кругов. А его публикации заставили католическую церковь формально предать Майварта анафеме за шесть недель до его смерти в 1900 году.

Критика теории Дарвина со стороны Майварта помогает представить себе атмосферу интеллектуальной поножовщины викторианской эпохи в Англии и идентифицировать те вопросы, которые по-прежнему остаются камнем преткновения для многих людей, не готовых принять теорию Дарвина. Майварт начал нападение с того, что заговорил о себе в третьем лице и использовал формулировки, демонстрировавшие широту его взглядов: «Поначалу он не собирался отвергать удивительную теорию Дарвина».

Майварт объяснил свою точку зрения в пространной главе, описывая фатальную, по его мнению, ошибку Дарвина, заключавшуюся в «невозможности для естественного отбора учитывать зарождающиеся фазы полезных структур». Фраза труднопроизносимая, но за ней скрывается очень важный вопрос: Дарвин считал, что эволюция представляет собой бесконечный поэтапный переход от одного вида к другому. Чтобы эволюция происходила, каждый промежуточный этап должен сопровождаться адаптациями и повышать вероятность выживания особей. Майварт возражал, что промежуточные этапы кажутся маловероятными. Например, происхождение способности летать. Какую пользу могут приносить зачаточные элементы крыла? Гораздо позднее палеонтолог Стивен Джей Гулд называл этот вопрос «проблемой двух процентов крыла»: крохотный зачаток крыла у прародителя птиц, кажется, не имеет никакого утилитарного смысла. В какой-то момент крыло станет достаточно большим, чтобы помогать в плавном движении, но зачаток крыла бесполезен для полета.

Майварт приводил один за другим примеры, в которых промежуточные стадии развития казались бессмысленными. У камбалы оба глаза находятся на одной стороне тела, у жирафа очень длинная шея, у некоторых китов есть усы, окраска каких-то насекомых имитирует кору дерева и т. д. Но какая польза от небольшой перестановки глаз, небольшого удлинения шеи или едва заметного изменения окраски? А как может прокормить кита тоненькая полоска китового уса? По-видимому, такая эволюция заканчивалась бесконечными мертвыми ветвями между всеми важными переходами.

Майварт был одним из первых ученых, обративших внимание на то, что основные переходные моменты в эволюции не заключались в изменении какого-то одного органа, а затрагивали целый набор параметров всего тела. В чем польза от эволюции конечностей, если существо не имеет легких, чтобы дышать воздухом? Или в качестве другого примера рассмотрим способность птиц к полету. Для настоящего полета требуется множество изобретений: крылья, перья, полые кости, высокая скорость метаболизма. Эволюция крыльев бесполезна для существа с такими тяжелыми костями, как у слона, или с таким медленным метаболизмом, как у саламандры. Но если для любого значительного превращения должно измениться все тело и многие параметры должны измениться одновременно, как же эти значительные превращения могут происходить постепенно?

На протяжении полутора столетий после публикации трудов Майварта его идеи были важной опорой для многих критиков Дарвина. Но вместе с тем они стали катализатором развития одной из великих дарвиновских идей.

Дарвин видел в Майварте важного оппонента. Первое издание книги «О происхождении видов» вышло в 1859 году, а труд Майварта был опубликован в 1871-м. В шестое и окончательное издание книги «О происхождении видов», опубликованное в 1872 году, Дарвин добавил новую главу, в которой отвечал критикам, в том числе Майварту.

В соответствии с условностями дебатов викторианской эпохи Дарвин начинал свой ответ словами: «Известный зоолог Ст. Джордж Майварт сделал недавно сводку всех возражений, когда-либо выдвинутых мною и другими против теории естественного отбора в той форме, в какой она была высказана м-ром Уоллесом и мною, и с замечательным искусством и силой подкрепил их примерами. Расположенные таким образом, они производят сильное впечатление».

А затем заглушил критику Майварта одной-единственной фразой, за которой последовал целый ряд его собственных примеров: «Все возражения м-ра Майварта уже были или еще будут обсуждены и в этой книге. Единственный новый пункт, который, кажется, смутил многих читателей, заключается в том, «что естественный отбор не может объяснить начальных стадий полезных черт органов». Этот вопрос тесно связан с вопросом о градации признаков, сопровождающейся часто *сменой функции»[[1]](#footnote-1).*

Трудно переоценить величайшее значение этих двух слов для науки. В них содержатся зачатки нового подхода к восприятию главных перемен в истории жизни.

Как это возможно? Как обычно, ответ помогает найти рыба.

### Глоток свежего воздуха

Когда в 1798 году Наполеон Бонапарт захватил Египет, его армия пришла не только с кораблями, солдатами и оружием. Наполеон считал себя ученым и хотел преобразовать Египет, помогая ему контролировать Нил и поднимать уровень жизни, а также понять его культурную и естественную историю. Наполеона сопровождали некоторые ведущие французские инженеры и ученые. Среди них был Этьен Жоффруа Сент-Илер (1772—1844).

Сент-Илеру было всего 26 лет, но он был научным гением. Он уже возглавлял кафедру зоологии в Музее естественной истории и впоследствии стал одним из величайших анатомов всех времен. Но уже в двадцатилетием возрасте он привлек к себе внимание, описав анатомическое строение млекопитающих и рыб. Во время наполеоновской экспедиции ему досталась увлекательная задача препарировать, анализировать и классифицировать животных, которых во множестве находили в высохших долинах, оазисах и реках Египта. Одним из таких животных была рыба, которая, как сказал позднее директор парижского музея, оправдала весь египетский поход Наполеона. (Конечно, Жан-Франсуа Шампольон, расшифровавший египетские иероглифы с помощью Розеттского камня, вполне мог обидеться на такую формулировку.)

По внешним признакам — чешуя, плавники, хвост — это существо походило на обычную рыбу. Во времена Сент-Илера анатомическое описание требовало тщательнейшего препарирования, часто в присутствии художников, которые зарисовывали каждую важную деталь и иногда даже делали цветные литографии. В верхней задней части черепа рыбы, на уровне «плеч», обнаружились два отверстия. Это само по себе уже было странно, но главный сюрприз преподнес пищевод. Определить расположение пищевода у рыбы обычно несложно, поскольку это просто трубка, ведущая от рта к желудку. Но в данном случае все было не так. На обоих концах пищевода находились плавательные пузыри.



Научный гений Этьен Жоффруа Сент-Илер

В то время ученые уже знали, что это такое. Были описаны плавательные пузыри многих видов рыб, однажды их упомянул даже немецкий поэт и философ Гёте. Пузыри и у морских, и у речных рыб заполняются воздухом, а потом сдуваются, позволяя рыбе плавать на разных глубинах. Как у подводной лодки, выпускающей воздух при сигнале погружения, содержание воздуха в плавательном пузыре может изменяться, и рыба может плавать на разной глубине и в условиях разного давления водяного столба.

Дальнейшее вскрытие преподнесло настоящий сюрприз: плавательные пузыри были соединены с пищеводом посредством небольшой трубки. Этот тонкий канал, связывавший плавательный пузырь с пищеводом, сильно повлиял на ход мыслей Сент-Илера.

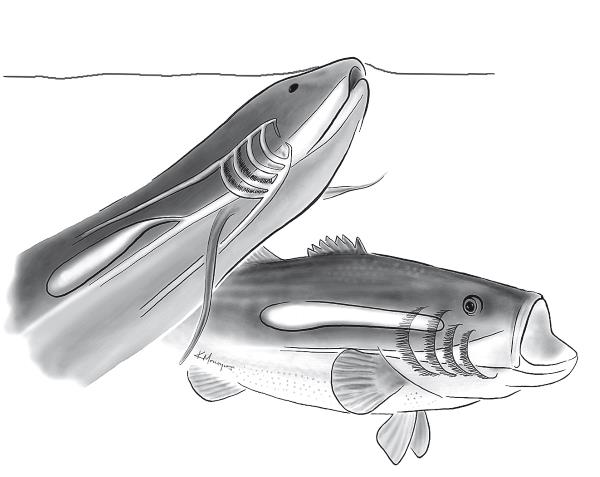
Наблюдение за этими рыбами в природе подтвердило то, что Сент-Илер начал подозревать при изучении их анатомического строения. Рыбы заглатывали воздух через дырочки в задней части черепа. В их поведении наблюдалась даже некоторая синхронность, когда большие стаи рыб засасывали воздух в унисон. Группы пыхтящих рыб, которых называют нильскими многоперами, выпуская воздух, издают и другие звуки, напоминающие глухой шум или стон, — вероятно, чтобы привлечь партнеров для спаривания.

Но оказалось, эти рыбы делают и еще кое-что необычное. Они дышат воздухом. Их воздушные пузыри пронизаны кровеносными сосудами — а это означает, что рыбы используют их для доставки кислорода в кровь. Более того, они засасывают воздух через дырочки в голове, заполняя плавательные пузыри, тогда как тело остается в воде.

У них есть одновременно и жабры, и другой орган, позволяющий дышать воздухом. Само собой, эти рыбы стали знаменитостями.

Через несколько десятилетий после египетского открытия группа австрийцев отправилась в экспедицию на Амазонку по случаю бракосочетания австрийской принцессы. Исследователи собирали насекомых, лягушек и растения, чтобы найти новые виды и назвать их в честь августейшей фамилии. Среди находок была новая рыба, которая, как любая рыба, имела жабры и плавники. Но внутри у нее была такая же сосудистая система: не просто плавательный пузырь, а орган, состоящий из нескольких долей и снабженный кровеносными сосудами и тканями, характерными для настоящих легких, как у человека. Это существо было промежуточным звеном между двумя формами жизни — рыбами и земноводными. Отражая эту странность, исследователи назвали существо *Lepidosiren paradoxa —* что на латыни буквально означает «парадоксальная чешуйчатая саламандра».

Называйте их как хотите — рыбами, земноводными или кем-то еще, — но у этих существ были плавники и жабры, чтобы жить в воде, а также легкие, чтобы дышать воздухом. И они не были уникальны. В 1860 году в Квинсленде в Австралии нашли еще одну рыбу с легкими. Кроме того, у нее и зубы оказались особенные. Зубы такой же формы, вроде широкого кухонного ножа, были у давно вымершего животного, названного *Ceratodus,* окаменелости которого обнаружили в камнях возрастом свыше 200 миллионов лет. Напрашивался очевидный вывод: дышащие воздухом рыбы с легкими были распространенным явлением и жили на планете Земля уже сотни миллионов лет.



У двоякодышащих рыб есть и жабры, и легкие. Они используют легкие, как мы, чтобы дышать воздухом, когда в воде недостаточно кислорода, чтобы покрывать их физиологические нужды.

У других рыб имеется плавательный пузырь, который позволяет держаться на воде

Одно странное наблюдение может изменить наш взгляд на мир. Обнаружение у рыб плавательных пузырей и легких породило целое поколение ученых, изучавших историю жизни через наблюдения за окаменелостями и за живыми существами. Окаменелости показывают, какой была жизнь в отдаленном прошлом, живые существа демонстрируют анатомические структуры в действии, а также процесс превращения яйцеклетки во взрослый организм. Как мы увидим, это весьма мощный метод.

Параллельное исследование окаменелостей и эмбрионов оказалось плодотворным для ученых, изучавших естественную историю после Дарвина. Бэшфорд Дин (1867—1928) занимал особое место в академических кругах: это единственный человек в истории, который был одновременно куратором в музее Метрополитен и в Американском музее естественной истории — с противоположной стороны от Центрального парка в Нью-Йорке. У него было два главных увлечения — окаменелости рыб и воинские доспехи. Он создал коллекцию доспехов в Метрополитене и проводил там выставки на эту тему, а также создал коллекцию рыб и организовывал выставки в Музее естественной истории. Дин был незаурядной личностью с разносторонними интересами. Он сам для себя изготавливал доспехи и даже показывался в них на улицах Манхэттена.

Когда Бэшфорд Дин не занимался средневековыми доспехами, он изучал древних рыб. Он считал, что где-то на пути превращения эмбриона из яйцеклетки во взрослое существо кроются ответы на загадки истории и ключи к пониманию механизмов происхождения современных рыб от древних видов. Сравнивая эмбрионы рыб с окаменелостями и следя за работой анатомических лабораторий, Дин обнаружил, что легкие и плавательные пузыри в процессе развития выглядят практически одинаково. Оба органа отходят от пищеварительного тракта, и оба образуют воздушные пузыри. Основное различие заключается в том, что плавательный пузырь развивается сверху от пищеварительного тракта, ближе к позвоночнику, а легкие — снизу, со стороны живота. На этом основании Дин заключил, что плавательный пузырь и легкие являются разными версиями одного и того же органа и образуются в результате одного и того же процесса развития. На самом деле некая версия плавательного пузыря есть практически у всех рыб за исключением акул. Как многие научные идеи, идеи Дина имели долгую историю. Их проблески можно заметить уже в работах немецких анатомов XIX века.



Бэшфорд Дин — куратор музея Метрополитен и Американского музея естественной истории, увлекавшийся воинскими доспехами и рыбами

Но какое отношение плавательный пузырь имеет к критике Майварта и ответу Дарвина?

На удивление многие рыбы способны довольно долго дышать воздухом. Шестидюймовый илистый прыгун может жить и двигаться в иле больше 24 часов. Удачно названная рыба ползун[[2]](#footnote-2) может при необходимости переползать из одного водоема в другой, иногда даже перебираясь через сучки и ветки. Но это только один вид. Сотни видов могут заглатывать воздух, когда в среде обитания снижается концентрация кислорода. Как они это делают?

Одни, как илистый прыгун, поглощают кислород кожей. Другие имеют над жабрами специальный орган для газообмена. Некоторые сомы и другие рыбы заглатывают кислород в желудочно-кишечный тракт, как еду, но используют его для дыхания. И у целого ряда рыб есть парные легкие, напоминающие наши. Двоякодышащие рыбы большую часть времени проводят в воде и дышат жабрами, но когда концентрация кислорода в водоеме недостаточна для поддержания метаболизма, они поднимаются на поверхность и заглатывают воздух. Дыхание через легкие — не какое-то невероятное исключение у отдельных странных рыб, это обычное дело.

Недавно исследователи из Корнеллского университета с помощью новых генетических методов вновь провели сравнение между плавательным пузырем и легкими. Их интересовало, какие гены задействованы в формировании плавательного пузыря в процессе развития рыб. Анализируя список генов, проявляющих активность при развитии эмбрионов рыб, они обнаружили нечто, что понравилось бы и Дину, и Дарвину. В построении плавательного пузыря рыб задействованы те же самые гены, что и в построении легких — и рыбьих, и человеческих. Воздушный пузырь есть практически у всех рыб, но одни используют его в качестве легких, а другие для того, чтобы держаться на воде.

Вот тут-то и проявляется предсказательная сила ответа Дарвина на критику Майварта. Анализ ДНК с очевидностью показывает, что среди ныне живущих рыб двоякодышащие рыбы, такие как нильский многопер Сент-Илера или другие рыбы с легкими, являются ближайшими родственниками наземных существ. Легкие были изобретены не внезапно, когда живые организмы начали учиться ходить по земле. Рыбы дышали легкими задолго до того, как животные ступили на твердую землю. Не заселение суши потомками рыб стало толчком к формированию нового органа: изменилась функция органа уже существовавшего. Более того, практически все рыбы имеют некое подобие воздушного пузыря, будь то плавательный пузырь или легкие. Изменилась функция воздушного пузыря: ранее он использовался для жизни в воде, а позднее позволил животным жить и дышать на суше. Для такого изменения не потребовалось изобретать новый орган; вместо этого, как и сформулировал Дарвин в более общем плане, произошла *смена функции.*

### Изобретаем полет

Мишенью атак Майварта против Дарвина были не рыбы или земноводные, а птицы. В то время происхождение способности летать было величайшей загадкой. В 1859 году в первом издании книги «О происхождении видов» Дарвин сделал весьма специфические предсказания. Если его теория единого происхождения всех форм жизни на Земле верна, в окаменелостях должны обнаруживаться промежуточные формы, отражающие переход между разными формами жизни. Однако в то время никакие такие формы не были известны, не говоря уже конкретно о переходной форме между летающими птицами и животными, перемещающимися по земле.

Но Дарвину не пришлось долго ждать. В 1861 году рабочие немецкого известнякового карьера обнаружили удивительную окаменелость. Этот известняк с мелкими гранулами был идеальным материалом для изготовления литографических плит, широко использовавшихся в типографском деле. Известняк формировался в очень мягких условиях в водной среде. Это означает, что все, что в него включалось, практически не подвергалось никакому дополнительному воздействию. В таких камнях окаменелости сохраняются почти в идеальном виде.

На той известковой плите был интересный отпечаток чего-то длинного и перистого. Оно напоминало прекрасно сформированное перо. Но оставалось загадкой, откуда в этих камнях могли взяться перья.

Известняк, содержавший этот необычный отпечаток, образовался во время юрского периода. За несколько десятков лет до этого открытия немецкий аристократ и натуралист Александр фон Гумбольдт (1769—1859) обратил внимание на особый известняк в массиве Юра на границе Франции и Швейцарии. Слой известняка простирался на много миль. Фон Гумбольдт назвал его юрским, предполагая, что его особые свойства могут отражать специфический момент в истории Земли. Вскоре после этого другие ученые обнаружили, что породы юрского периода часто содержат окаменелости — например, крупных спиралевидных существ, названных аммонитами. Похожие окаменелости были найдены по всему миру, что привело ученых к заключению: юрский период — особый геологический период в истории всей планеты, а не только особенность территории Франции и Швейцарии.

Затем в начале 1800-х годов в Англии в отложениях юрского периода были обнаружены крупные зубы и челюсти. Подобные находки появлялись повсюду. Вскоре стало ясно, что в юрский период жили не только спиралевидные моллюски, но и динозавры. Отпечаток пера демонстрировал кое-что еще. Не летали ли над головами динозавров птицы?

Одинокая окаменелость пера всех заинтриговала. Может, это перо птицы юрского периода? Или были еще какие-то неизвестные пернатые существа? Такую гипотезу тоже нельзя было исключить.

Через несколько лет после обнаружения пера один фермер расплатился за оказанную ему медицинскую помощь окаменелостью, происходившей из того же карьера, что и перо. Врач, который ее приобрел, — опытный анатом, интересовавшийся ископаемыми, — с первого взгляда понял, что перед ним не обычный кусок известняка. Содержавшуюся в нем окаменелость почти целого скелета с полыми костями, крыльями и хвостом покрывали отпечатки перьев. Представляя себе ценность находки, врач устроил аукцион между музеями и в конечном итоге получил 750 фунтов от Британского музея.

За следующие пятнадцать лет появились и другие образцы. В середине 1870-х годов фермер по имени Якоб Нимейер продал владельцу карьера одну окаменелость за стоимость коровы. Владелец карьера, зная о враче, который продал предыдущую находку в Лондон, в 1881 году предложил новую окаменелость ему же. Этот скелет обошелся Музею естественной истории в Берлине в тысячу фунтов. На сегодняшний день обнаружено семь таких образцов.

Пернатое существо, названное *Archaeopteryx,* представляло собой весьма занятную химеру. Оно имело покрытые перьями крылья и полые кости, как птица. Но, в отличие от известных птиц, у него были зубы хищника, плоская грудная кость и три острых когтя на концах крыльев.

Эти открытия были сделаны в самое удачное время для теории Дарвина. Когда Томас Гексли исследовал зубы, конечности и когти археоптерикса, он выявил глубокое сходство между этим существом и рептилиями. Он сравнил археоптерикса с другой находкой из юрского известняка — маленьким динозавром *Compsognathus*. Они были примерно одинакового размера и имели похожий скелет, за исключением перьев. Гексли заявил, что археоптерикс доказывает теорию Дарвина: это было промежуточное звено между рептилиями и птицами. Дарвин даже упомянул археоптерикса в четвертом издании книги «О происхождении видов»: «Вряд ли какая-то другая находка последнего времени лучше, чем эта, показывает, насколько мало мы еще знаем о прежних обитателях нашего мира».

Подобные сравнения вызвали множество самых разных вопросов. Если археоптерикс доказывает родство птиц и рептилий, какие именно рептилии были предками птиц? Имелось несколько очевидных кандидатов, и у каждого были свои сторонники. Одни ученые предполагали, что длинный хвост археоптерикса и форма его черепа указывают, что предками птиц были небольшие плотоядные существа, похожие на ящериц. Другие сравнивали птиц с еще одной группой летающих рептилий юрского периода — с птерозаврами. С этой гипотезой была проблема: хотя птерозавры имели крылья и летали, кости их крыльев очень сильно отличались от птичьих. Крылья птерозавров поддерживались удлиненным четвертым пальцем, тогда как крылья птиц поддерживаются перьями и сочетанием пальцев. Наконец, третьим импонировала версия Гексли, сравнившего археоптерикса с мелкими динозаврами.

Впрочем, некоторые известные ученые на протяжении нескольких лет не соглашались с идеей происхождения птиц от динозавров, приводя разные доводы. Один исследователь заявил, что нашел роковую ошибку этой гипотезы: у птиц есть ключицы, тогда как динозавры, в отличие от других рептилий, их не имеют. Другие указывали на различия в метаболизме и образе жизни птиц и динозавров — столь значительные, что динозавры ни в коем случае не могли быть прародителями птиц. Ведь динозавры, за некоторыми исключениями, были крупными и медлительными животными, не очень похожими на мелких и чрезвычайно подвижных птиц. Многие считали, что археоптерикс был всего лишь птицей и ничего не мог рассказать о переходных формах. Дискуссии разгорались, в значительной степени из-за того же вопроса: как появились перья и все другие специфические признаки птиц, в том числе и у археоптерикса?

Представление о динозаврах как о массивных и малоподвижных существах имело долгую историю. Но такая же долгая история у отказа от этого представления, начавшегося с работ одного ученого-эклектика, который, как Бэшфорд Дин, любил носить военную форму.

Франц Нопча фон Фельшё-Сильваш (1877—1933), больше известный как барон Нопча, был человеком сильных страстей и высокого интеллекта. В 18 лет в родовом поместье в Трансильвании он обнаружил несколько костей. Самостоятельно обучившись анатомии, в 1897 году он опубликовал их научное описание, назвав костями крупного динозавра. Нопча написал 700-страничный труд по геологии Албании и десятки научных статей на многих языках. Он был австрийским шпионом и участвовал в организации албанского сопротивления против турецкого владычества. Он мечтал стать королем Албании. К сожалению, жизнь его оборвалась, когда из-за больших долгов он застрелил своего любовника, а потом покончил с собой.

После обнаружения первых древних костей на собственной земле в 1895 году Нопча собрал большую коллекцию окаменелостей и принялся изучать динозавров Трансильвании — как их кости, так и окаменевшие следы протоптанных ими дорожек на всей территории Восточной Европы. Разглядывая эти сохранившиеся в камнях тропы, он видел следы передвигавшихся по болотам живых и дышащих существ. Следы на болотах показывали, что оставившие их животные вполне могли быстро перемещаться. Животные тяжело опирались на землю, и, судя по расстоянию между отпечатками ног, они бегали. Вывод ясен: динозавры были не медленными и неповоротливыми животными вроде слонов, а быстрыми и активными хищниками. Нопча развил эту идею и дальше: поскольку бегающие динозавры должны были быть быстрыми и легкими, они вполне могли быть предками птиц. По его мнению, потребность в быстром передвижении заставила их подняться в небо, а оперенные крылья помогали протоптицам размахивать лапами, чтобы увеличивать скорость и хватать добычу.



Барон Нопча в албанском национальном костюме. Как и Дин, он изучал древнюю историю эволюционных инноваций и тоже любил спортивное оружие и военное обмундирование

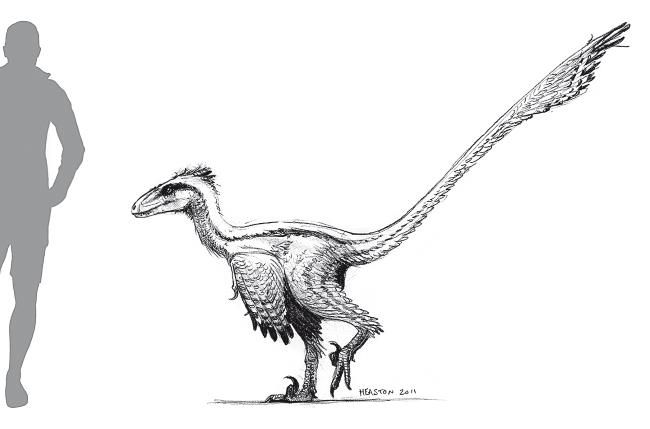
Когда Нопча опубликовал свои выводы в 1923 году, его постигла судьба, преследующая большинство ученых в кошмарах: на него не обратили внимания. Общепринятая на тот момент теория, которую активно поддерживал видный палеонтолог из Йельского университета О.Ч. Марш, утверждала, что динозавры были крупными и неповоротливыми, а птицы произошли от предков, которые умели выполнять планирующие движения. По всей видимости, способность к полету возникла у лазающих по деревьям животных, которые планировали, перебираясь с ветки на ветку. И со временем такой планирующий полет эволюционировал в способность летать. Интуитивное подтверждение этой теории мы находим, наблюдая за поведением современных животных, совершающих планирующий полет, от лягушек и змей до белок и лемуров. Поскольку для приобретения способности к планирующему полету требуется меньше изобретений, чем для способности к самостоятельному полету, планирование кажется правдоподобным первым этапом на пути эволюции самостоятельного полета.

В 1960-х годах молодой сотрудник Йельского университета Джон Остром попытался понять, как жили «утконосые» динозавры (гадрозавры). Эти существа, представленные в большинстве крупных естественнонаучных музеев мира, часто имели на голове гребень и клюв характерной формы, которому они обязаны своим названием. На протяжении многих лет в музейных экспозициях их описывали как малоподвижных травоядных существ, передвигавшихся на четырех ногах, нечто вроде пресмыкающихся слонов. Но чем больше Остром разглядывал кости, тем менее правдоподобной казалась ему такая интерпретация. Прежде всего, передние конечности животного были довольно короткими. Если животное передвигалось на четырех конечностях, слабые передние и мощные задние ноги заставляли бы его наклоняться вперед неестественным для четвероногого существа образом. Более того, гребень и отростки на задних ногах свидетельствовали о наличии мощных поддерживающих мышц. Все эти наблюдения указывали на то, что «утконосые» динозавры в основном передвигались на двух ногах. Остром пошел еще дальше; он предположил, что эти животные не были похожи на неповоротливых слонов, а скорее были активными двуногими бегунами. Он называл их двуногими буйволами.

В 1960-х годах Остром исследовал просторы Вайоминга, и дебаты XIX века между Майвартом и Дарвином приобрели новый смысл. Как большинство палеонтологов, Остром вел двойное существование: благопристойного вида ученый и преподаватель в течение учебного года, лето он проводил в грязи и беспорядке экспедиционных условий. В августе 1964-го он завершал ничем не примечательный экспедиционный сезон вблизи города Бриджер в Монтане, оглядывая окрестности в поисках места работы для будущего сезона. Сползая с одного обрыва, он и его помощник внезапно остановились, увидев нечто торчащее из камней. Это могла быть рука длиной около шести дюймов. «Мы оба в безумном порыве почти скатились со склона», — рассказывал позднее Остром, описывая этот случай. Причина безумного порыва заключалась в том, что из руки выступали огромные острые когти, подобных которым они никогда не видели.

Поскольку это был последний разведочный день, у них не было с собой никаких инструментов. Студентам-палеонтологам, которые читают эти строки, не следовало бы знать, что они сделали потом. В возбуждении нарушив главную заповедь полевых палеонтологических исследований, они начали быстро копать руками и перочинными ножами, пытаясь откопать животное. Вернувшись на следующий день с нормальными инструментами, они обнаружили ногу и несколько зубов. Это были зубы хищника — с острыми концами и зазубренным краем. Еще два года работы, и они смогли извлечь большую часть скелета.

Динозавр Острома был размером с крупную собаку, но его кости были странно легкими и полыми. Существо имело мускулистый хвост и чрезвычайно мощные задние конечности с когтями. Когти имели суставы, что означало, что ими можно было разрывать добычу. Остром окрестил это чудище *Deinonychus* (по-гречески «ужасный коготь»). В более поздней монографии среди обычного сухого научного текста Остром привел описание дейнониха, назвав его «невероятно хищным, чрезвычайно ловким и очень активным» животным.



Дейноних — динозавр с «ужасными когтями»

Но дейноних был только началом. Остром и те, кто пришел после него, изменили наше представление о динозаврах и заодно продемонстрировали силу дарвиновского ответа Майварту. Они исследовали каждый бугорок, отверстие и прочие особенности костей рептилий и сравнили их с окаменелостями и с костями ныне живущих птиц. И вскоре пришли к заключению, что динозавры, особенно двуногие, имели много общего с птицами. У этих динозавров, называемых тероподами, обнаружился целый набор птичьих черт, включая полые кости и сравнительно высокую скорость развития. Вероятно, это были очень активные животные с быстрым метаболизмом.

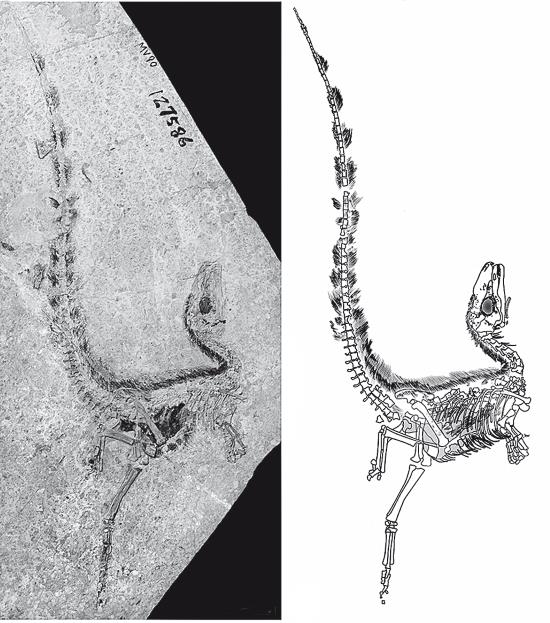
Хотя эти динозавры во многом походили на птиц, у них не было одного важного признака — перьев. Перья считались специфическим приспособлением птиц, способствовавшим их успешной эволюции, и необходимым элементом для полета.

В 1997 году съезд Общества палеонтологии позвоночных проходил в Американском музее естественной истории в Нью-Йорке. Многие из нас знали, что ожидается нечто неординарное. Обычно мероприятие проходит довольно спокойно: доклады и презентации, перемежающиеся коктейлями и встречами. Члены общества разбиваются на группы, как правило в соответствии с тем, каких существ они изучают. Ученые, занимающиеся млекопитающими, посещают доклады о млекопитающих, специалисты по палеонтологии рыб ходят на заседания по рыбам и т. д. Все общаются, но потом расходятся по своим научным сессиям.

Однако в 1997 году все было иначе. Изо всех углов доносилось: «Вы это видели? Неужели это правда?»

Китайские коллеги показали изображения неизвестного существа, обнаруженного крестьянами в провинции Ляонин, к северо-востоку от Пекина. У него были полые кости, когтистые передние и задние лапы и длинный хвост — все признаки дейнониха. Но это существо очень хорошо сохранилось. Оно оказалось вмурованным в камень с очень мелкими гранулами, который хорошо сохраняет отпечатки или окаменевшие фрагменты мягких тканей. Именно это всех и взволновало: было совершенно очевидно, что тело динозавра окружали перья. Не полностью сформированные перья, но пушок. Динозавр был покрыт примитивным оперением.

Остром присутствовал на симпозиуме. В то время я был молодым ученым и помню, как увидел его в перерыве: он разговаривал с одним из самых уважаемых палеонтологов. Он кричал. Эта находка подтверждала результаты его тридцатилетних неоднозначных исследований. Передавали такие его слова: «Когда я впервые увидел эти фотографии, у меня буквально ослабели ноги. Покров этого динозавра не похож ни на что, что мы когда-нибудь где-нибудь видели». А позже он говорил: «Я и не надеялся, что на своем веку увижу что-нибудь подобное».



Оперенные динозавры оправдали предсказания Острома и других ученых, утверждавших, что динозавры — ближайшие родственники птиц

Оперенные динозавры, которых мы увидели в Нью-Йорке в 1997 году, были первыми экземплярами из тех, что принесла приливная волна новых окаменелостей, обнаруженных в Китае. В последующие десятилетия в Китае было найдено около двенадцати видов оперенных динозавров, отражавших многообразие хищных динозавров с разным покровом. Самые примитивные имели простые трубчатые перья. Но у тех, которые ближе к археоптериксу и птицам, были настоящие перья с центральным стержнем и отходящими от него волокнами опахала. Перья не являются специфической особенностью птиц; они были практически у всех хищных динозавров.

Птиц отличают не только перья: у них есть грудная кость, крылья и специализированные кости кистей, предназначенные для полета. Птичье крыло имеет классический рисунок: одна кость, две кости, кости кисти и пальцы. На конечностях птиц только три пальца, а не пять; средний палец удлинен и служит точкой присоединения перьев. В птичьей кисти немного костей, и одна из них имеет форму месяца, за что ее называют полулунной костью.

Чем больше мы анализируем, тем больше замечаем, что анатомические изобретения, которые птицы используют для полета, такие как перья, не являются их уникальными структурами. Хищные динозавры со временем становились все больше и больше похожими на птиц. У ранних видов были пятипалые конечности. За десятки миллионов лет они потеряли пальцы и остались с тремя, включая удлиненный средний палец, который у птиц служит основанием крыла. Как и птицы, эти динозавры потеряли кости кисти и приобрели полулунную кость, похожую на ту, которую птицы используют для маховых движений. У них появилась даже грудная кость. Эти динозавры не могли летать, но у них было некое подобие оперения — от простого пухового покрова у ранних форм до более сложной организации, как у археоптерикса и более поздних динозавров. Но зачем динозаврам нужны были перья? Некоторые палеонтологи предполагают, что этот признак помогал найти полового партнера. Другие считают, что примитивный пух служил для теплоизоляции и помогал поддерживать температуру тела. Возможно, перья выполняли обе функции. Но какой бы ни была их функция у динозавров, происхождение перьев практически наверняка не связано с полетом.

Как изобретение легких и конечностей предшествовало переходу из жизни в водной среде на сушу, так изобретение анатомических структур для полета предшествовало полету. Полые кости, высокая скорость развития и метаболизма, похожие на крылья передние конечности, кисти с суставами и, конечно же, перья исходно появились у динозавров, которые жили на земле и быстро бегали, чтобы поймать добычу. Главным изменением было не изобретение новых органов как таковых, но переназначение уже существующих признаков для решения других задач.

Считалось очевидным, что перья появились, чтобы птицы могли летать, а легкие — чтобы животные могли дышать на суше. Эти представления были логичными, очевидными — и ложными. Более того, мы знали об этом уже на протяжении столетия.

Не так уж тщательно скрываемый секрет заключается в том, что *биологические инновации никогда не возникают во время кардинальных изменений, с которыми их связывают.* Перья появились не во время эволюции полета, а легкие и конечности — не во время перехода к сухопутному образу жизни. Более того, эти и другие великие революции в истории жизни не могли произойти по-другому. Великие перемены в истории жизни не ждали одновременного появления множества новшеств. Такие значительные изменения происходят за счет переназначения уже имеющихся структур для новых целей. Ничто не начинается в тот момент, когда вы думаете, что оно начинается.

Это история о революциях, произведенных эволюцией. Изменения в истории жизни происходят по замысловатому пути с множеством поворотов, тупиков и изобретений, которые не использовались только по той причине, что возникли не вовремя. Два слова Дарвина о том, что многие изобретения появляются в результате смены функции уже существующих признаков, указали нам путь к пониманию происхождения органов, белков и даже ДНК.

Но тела рыб, динозавров и людей не возникают полностью оформившимися в момент зачатия. Они выстраиваются заново в каждом поколении по инструкции, полученной потомством от родителей. Изобретения зарождаются где-то в этих инструкциях и (как предвидел Дарвин) появляются в одних условиях, но, как мы увидим далее, могут менять назначение в других.

## Глава 2

## Эмбриональные идеи

Создатель современной классификации живых существ Карл Линней (1707—1778) изучил сотни растений и животных. Его научная классификация строга и несентиментальна — с одним исключением. Из тысяч изученных им животных по отношению к одному он выразил презрение и насмешку. Дети знают, что саламандры и тритоны — милые большеглазые существа с крупными головами, четырьмя ногами и длинными хвостами. Но Линней по какой-то непонятной причине называл их «грязными и противными» и считал удачей, что «создатель не тратил сил, чтобы произвести их в большом количестве».

Хотя Линней считал саламандр худшим произведением Творца, другие объявляли их стихийными и почти магическими существами. Некоторые философы от Плиния Старшего до святого Августина полагали, что тритоны и саламандры рождаются в лаве, в аду или в огне. Для Августина саламандры были живым доказательством реальности адского огня. Его идея основывалась на убеждении, что саламандры не горят в огне или способны возрождаться из огня. Возможно, эти невероятные способности отражали некие биологические особенности животного. Как известно любителям животных и владельцам террариумов, некоторые виды саламандр любят поселяться в гниющей влажной части бревен. Возможно, во времена Августина люди, которые собирали бревна, этого не замечали. Поджигая населенные саламандрами куски дерева, они оказывались свидетелями неожиданного появления извивающихся существ, что, вне всяких сомнений, и породило страшные сказки о дьявольщине.

Хотя в мире насчитывается сравнительно немного видов саламандр, вероятно, около пяти сотен, по последним данным, их связь с человеком выходит далеко за пределы интуитивного неприятия, мыслей о преисподней или о зарождении жизни в огне. Эти существа стали катализатором нового подхода к пониманию главных превращений в истории жизни.

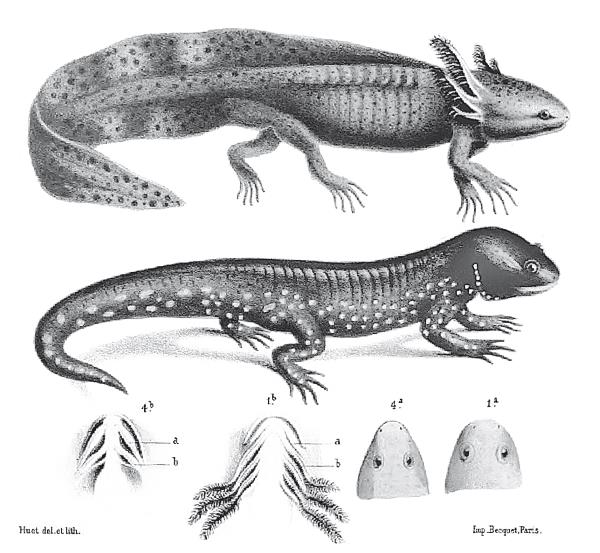
В XIX веке многочисленные зоологические экспедиции отправлялись на разные континенты, в горы и в джунгли. Были описаны тысячи новых минералов, видов живых существ и артефактов. На исследовательских судах часто были натуралисты, задача которых заключалась в сборе и описании видов живых существ, камней и ландшафтов тех мест, куда прибывал корабль. Люди, которые анализировали образцы, прибывавшие в порты и на вокзалы Лондона, Парижа и Берлина, и писали о них статьи, пользовались большим уважением.

Если бы существовал почетный титул зоолога, его, безусловно, заслуживал бы профессор из Музея естественной истории в Париже Огюст Дюмериль (1812—1870). Как и его отец Андре Дюмериль, тоже долгое время служивший профессором в этом музее, Огюст всю жизнь страстно интересовался рептилиями и насекомыми. Отец и сын проводили совместные исследования и также совместными усилиями организовали в музее зверинец, где могли наблюдать за живыми животными, а не только изучать образцы. Дюмериль-старший опубликовал классификацию царства животных, используя анатомические описания, сделанные сыном. После смерти отца в 1860 году Огюст стал ревностно разыскивать новые виды.

В январе 1864 года группа исследователей, изучавших озеро в окрестностях Мехико, прислала ему шесть саламандр. Это были крупные взрослые особи, которые, в отличие от всех известных на тот момент саламандр, имели перистые жабры, отходившие от основания черепа подобно перьям. У них были даже спинные гребни, доходившие до хвоста, напоминавшего плавник. Вывод был очевиден: жабры и форма тела указывали на то, что эти взрослые саламандры жили в воде.

Исследователи этого не знали, но саламандры долгое время были частью культуры ацтеков. Возможно, для науки они были новинкой, но в Мексике это был известный деликатес, который часто готовили для праздничных торжеств и особых ритуалов.

Под влиянием недавно обнародованной теории Дарвина Дюмериль решил, что эти земноводные могут пролить свет на превращение рыб в наземных животных. Он поместил саламандр в построенный им с отцом зверинец. К счастью, там были и самцы, и самки, и примерно через год они спарились и отложили яйца. В 1865 году из яиц вылупились совершенно здоровые маленькие саламандры. За этими животными легко ухаживать, и при правильном содержании они долгое время могут обходиться без большого количества пищи. С подопечными все было в порядке, и Дюмериль предоставил их самим себе.



Две саламандры Дюмериля

Через какое-то время он все же к ним заглянул. Должно быть, в первое мгновение он подумал, что кто-то сюда заходил, поскольку теперь в клетке было два вида саламандр. Во-первых, родители — крупные водные существа с жабрами. Но, кроме них, здесь находились и другие животные. Они тоже были крупными, но выглядели как сухопутные: без жабр, без рыбьего хвоста — ничего, что могло бы напоминать об их способности жить в воде. Внимательно исследуя их анатомическое строение и сравнивая с уже описанными в научной литературе видами, Дюмериль понял, что этим существам несколько лет назад уже было присвоено имя. У них были точно такие же признаки, как у представителей рода *Ambystoma —* хорошо известных полностью сухопутных саламандр.

Животные настолько не походили друг на друга, что по системе Линнея их следовало отнести к разным родам, а не только к разным видам. Как будто Дюмериль посадил в клетку шимпанзе, а вернувшись через год, обнаружил мирно соседствовавших в клетке шимпанзе и горилл.

Появилась ли новая форма жизни из воздуха? Произошло ли в клетке Дюмериля в Париже крупное эволюционное превращение? Какую магию явили саламандры в этот раз?

### Истории об эмбриональном развитии

На протяжении многих столетий, глядя на эмбрионы, люди на интуитивном уровне понимали, что процесс превращения яйцеклетки во взрослую особь содержит ключ к разгадке законов, определяющих различия между видами животных. На самом деле к тому времени, когда Дюмериль ломал голову над историей со своими саламандрами, развитие эмбриона — не важно, рыбы, лягушки или курицы — воспринималось как призма, через которую следовало рассматривать разнообразие живых существ на Земле.

Еще с тех пор, как Аристотель разглядывал содержимое куриного яйца, куриные эмбрионы были объектом восхищения. Куры зарождаются в собственном контейнере, который можно открыть, как окно. Вы можете пробить дырочку в скорлупе, просунуть внутрь источник света и посмотреть в микроскоп, чтобы увидеть эмбрион. Эмбрион начинает свое существование как небольшой сгусток белых клеток на поверхности желтка. Со временем он растет, и постепенно проявляются узнаваемые элементы: голова, хвост, спина, конечности. Этот процесс протекает как хорошо отрепетированный танец. Все начинается с того, что оплодотворенная яйцеклетка делится: одна клетка превращается в две, две превращаются в четыре, четыре в восемь и т. д. По мере увеличения их числа эмбрион превращается в шарик из клеток. Через несколько дней из полого шарика он превращается в клеточный диск, окруженный структурами, которые должны его защищать, обеспечивать питание и поддерживать правильные условия для его развития. Из простого диска клеток возникает целое существо. Ничего удивительного, что эмбриональное развитие всегда было источником гипотез и объектом научных исследований.

Шарль Бонне (1720—1793) полагал, что эмбрион, по сути, представляет собой маленькое, но полностью оформленное существо. И время пребывания в матке затрачивается на то, чтобы увеличить уже существующие органы. Эти маленькие «гомункулусы», как их назвали, были основой его теории эволюции. Женские особи носят в себе все будущие поколения своего потомства. Гомункулусы могут переживать катастрофы, и из предшествующих поколений женских особей со временем *de novo* образуются новые формы жизни. На конечном этапе когда-то в будущем из гомункулусов в человеческой матке должны выйти ангелы.

В следующем столетии в лабораториях появлялись разные типы эмбрионов, а для их изучения применялись новые оптические методы. Когда ученые смогли увидеть настоящие эмбрионы, идея Бонне умерла, но вопрос о том, каким образом возникают столь разные существа, как слоны, птицы и рыбы, оставался открытым.

В 1816 году два студента-медика стали одними из первых ученых, кто глубоко проник в проблему формирования биологического разнообразия на уровне эмбрионов. Карл Эрнст фон Бэр (1792—1876) и Христиан Пандер (1794—1865) росли в высокопоставленных семьях немецко говорящего населения Балтийского региона. В медицинской школе Вюрцбурга они последовали примеру Аристотеля и занялись изучением куриных эмбрионов. Пандер инкубировал тысячи яиц, вскрывал их в разных фазах развития и рассматривал под увеличительным стеклом, чтобы увидеть, как формируются органы. В первые годы исследований у него было очевидное преимущество: он происходил из состоятельной семьи[[3]](#footnote-3) и мог позволить себе построить стеллажи для тысяч яиц, нанять помощника для извлечения эмбрионов и заказать высококачественные гравюры для публикации. Не имея таких средств, как Пандер, фон Бэр оставался на втором плане.



Карл Эрнст фон Бэр

Технологические новшества были на руку Пандеру: он сумел раздобыть лучшие увеличительные стекла для разглядывания тканей и клеток. Имея множество эмбрионов разного возраста и новые линзы, чтобы их рассматривать, он смог разглядеть то, чего до него не видел ни один человек. Эмбрионы на ранних стадиях развития не имели различимых органов, и меньше всего они походили на гомункулусов, о которых говорил Бонне. Ранние эмбрионы не были похожи на взрослых особей, а представляли собой просто клеточные диски на поверхности желтка.

Пандера интересовал не только внешний вид эмбрионов — он хотел знать, что происходит внутри. Сосредоточившись на этом, он отметил, что эмбрион зарождается как простой диск размером с несколько песчинок. Увеличиваясь в ходе развития, он приобретает три слоя ткани, похожие на три листка, расположенные один поверх другого. На этой стадии эмбрион напоминает круглый трехслойный кекс.

Имея в распоряжении тысячи яиц, Пандер проследил, что происходит в каждом из слоев куриного эмбриона, вырастающего из простого трехслойного диска до взрослой курицы с головой, крыльями и ногами. Он видел, как постепенно оформляются органы.

Работая с увеличительными стеклами и подробно зарисовывая все стадии развития, Пандер обнаружил простой общий принцип в основе этого сложного процесса. Строение тела определялось тремя слоями эмбриона. Внутренний слой в конечном итоге давал начало органам пищеварения и связанным с ними железам. Промежуточный слой превращался в кости и мышцы, а внешний становился кожей и органами нервной системы. По мнению Пандера, а также фон Бэра, который наблюдал за его открытиями, эти три слоя были важнейшим организующим принципом формирования тела курицы.

Фон Бэр подозревал, что в этих трех слоях скрывается даже нечто большее. К сожалению, не имея финансовой возможности, он не мог начать самостоятельные исследования, пока через десять лет не получил должность профессора в Кёнигсбергском университете. Теперь, имея доход, он мог заняться изучением множества неизвестных вещей относительно эмбрионов животных разных видов. В этом поиске он иногда сбивался с пути. Чтобы продемонстрировать, в каком органе образуются яйцеклетки млекопитающих, он принес в жертву собаку директора университета. Имя фон Бэра на века осталось связанным с открытием, что яйцеклетки млекопитающих образуются из фолликулов в яичниках, но история умалчивает о том, что думал директор о его экспериментальных методах.

Фон Бэра интересовало, какие механизмы определяют отличие одного животного от другого. Он собирал эмбрионы всех видов, какие только мог, от рыб до ящериц и черепах. Извлекая эмбрионы из яиц или матки, он консервировал их в бокалах со спиртом. Потом, как до этого его друг Пандер, он начал анализировать, что общего в развитии всех животных и что определяет уникальность каждого вида.

Разглядывая через увеличительные стекла эмбрионы разных видов, он заметил очень важные вещи, касающиеся разнообразия животных. Эмбрионы всех видов начинают существование в виде трех листков — внутреннего, внешнего и промежуточного. Наблюдая за этими листками, он установил, что все они проходят один и тот же путь. Клетки самого нижнего уровня в основании диска становятся органами пищеварительной системы и связанными с ней железами. Из среднего листка образуются почки, репродуктивные органы, мышцы и кости. Внешний листок дает начало коже и нервной системе. Открытие Панд ера касалось не только куриных эмбрионов, оно было справедливо для всего царства животных.

Это простое наблюдение выявило универсальную связь между всеми органами у всех известных животных. Сердце глубоководной рыбы-удильщика и парящего высоко в небе альбатроса образуется из клеток среднего листка, а их кишечник, желудок и другие пищеварительные органы возникают из внутреннего листка. И этот закон настолько универсален, что про каждый орган любого животного на Земле можно сказать, из клеток какого листка он произошел.

Но затем фон Бэр допустил ошибку. Он забыл подписать некоторые сосуды с эмбрионами разных видов. Не зная, что содержится внутри, он был вынужден внимательно их рассмотреть. Описывая неизвестные эмбрионы, он констатировал: «Это могли быть ящерицы, мелкие птицы или очень мелкие млекопитающие. Головы и туловища этих животных формируются очень похожим образом. Конечностей у них еще нет. Но даже если бы они были, на первых этапах развития они ничего не показывают, поскольку ноги ящериц и млекопитающих, крылья и ноги птиц, а также руки и ноги человека развиваются из одинаковых структур».

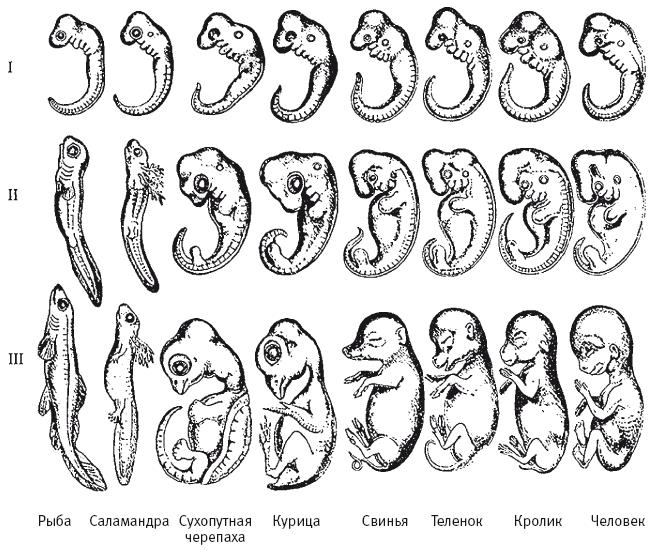
Не подписав образцы, фон Бэр обнаружил порядок формирования структур тел животных в процессе развития. Тела взрослых животных обычно скрывают общий путь ранних стадий развития. Хотя взрослые особи и даже новорожденные существа могут выглядеть очень по-разному, на ранних стадиях развития все они очень похожи.

Однако сходство эмбрионов еще глубже. Голова взрослой рыбы имеет мало общих черт с головой взрослой черепахи, птицы или человека. Но вскоре после зачатия эмбрионы всех этих существ имеют четыре вздутия в основании головы. Эти так называемые жаберные дуги, разделенные расщелинами, образуются у всех существ, имеющих костяной череп. На самом деле они определяют основу формирования черепов разного типа. У рыб клетки внутри этих вздутий становятся мышцами, нервами, артериями и костями жабр. Расщелины становятся жаберными щелями. У человека нет жабр, но на стадии эмбриона у нас есть и жаберные дуги, и расщелины между ними. У нас клетки дуг становятся костями, мышцами, артериями и нервами нижней челюсти, среднего уха, гортани и голосового аппарата. Расщелины никогда не становятся жаберными щелями, а закрываются и превращаются в части ушей и глотки. Они есть у нас на стадии эмбриона, но не на стадии взрослых особей.

Пример за примером — от почек и мозга до нервов и костей — обеспечивали гипотезе Бэра весомые доказательства. Рыбы и акулы имеют тяж соединительной ткани, идущий от головы до хвоста под спинным мозгом. Он заполнен желеобразным веществом и обеспечивает телу необходимую гибкость. Человеческий позвоночник состоит из позвонков — костных структур, разделенных между собой межпозвоночными дисками. Никакого тяжа между головой и тазом у нас нет. Но человеческие эмбрионы похожи на эмбрионы рыб и акул, и у них есть такой тяж. В процессе развития он расщепляется на отдельные блоки, которые со временем становятся внутренней частью наших межпозвоночных дисков. Если у вас когда-нибудь был разрыв межпозвоночного диска (это очень болезненная травма), вы повредили именно этот древнейший сохранившийся элемент развития, который роднит нас с рыбами и акулами.

Выводы фон Бэра о сходстве ранних фаз эмбрионального развития у разных видов привлекли внимание Дарвина. Работа фон Бэра была опубликована в 1828 году, а Дарвин узнал о ней три года спустя, когда уходил на судне королевского флота «Бигль» в изменившее мир кругосветное путешествие. Когда через 30 лет он опубликовал книгу «О происхождении видов», он представлял эмбрионы в качестве доказательства своей эволюционной теории. Тот факт, что столь разные существа, как рыбы, лягушки и люди, имеют общее начало, для Дарвина свидетельствовал об общности их истории. Что могло лучше доказать единство происхождения разных видов, чем сходство эмбриональных стадий развития?

Основываясь на открытиях фон Бэра об эмбрионах, немецкий ученый следующего поколения Эрнст Геккель (1834—1919) анализировал связь между этапами эмбрионального развития и историей эволюции. Геккель учился на врача, но не мог выносить мучений больных и поэтому отправился в Иену, чтобы продолжить образование под руководством видного специалиста по сравнительной анатомии. Жизнь Геккеля изменилась, когда он прочел труд Чарльза Дарвина и встретился с ним.



Сравнение эмбрионального развития различных видов по Геккелю. Эта схема оказала большое влияние на ученых, но и стала причиной разногласий. Некоторые утверждали, что Геккель преувеличивал сходство между эмбрионами и слишком свободно манипулировал своими схемами

Геккель прочесал все царство животных в поисках эмбрионов и выпустил более сотни монографий с описаниями и иллюстрациями стадий эмбрионального развития животных разных видов. Он чувствовал единство искусства и жизни: разнообразие жизни было для него формой искусства. Он делал красивейшие цветные литографии. Его многочисленные изображения кораллов, раковин и эмбрионов отражают время, когда превосходные анатомические рисунки соединяли науку с эстетикой. Однако эмбрионы были хороши тем, что позволяли продемонстрировать не только красоту, но и связь с новой теорией Дарвина. Геккель, которого всегда уместно процитировать, сформулировал фразу, прочно засевшую в головах у всех, кто изучал биологию в XX веке: «Онтогенез [развитие] рекапитулирует (повторяет) филогенез [историю эволюции] ».

Эта фраза означает, что эмбрионы животных по мере развития повторяют историю эволюции: эмбрион мыши последовательно напоминает червя, рыбу, земноводное и пресмыкающееся. Механизм в основе этих поэтапных превращений отражает путь возникновения разных признаков в ходе эволюции. Геккель предположил, что новые признаки добавляются на последних этапах развития. Например, земноводные появляются в результате добавления специфических признаков земноводных на последних стадиях формирования их предков рыб, признаки пресмыкающихся добавляются на последних стадиях развития земноводных и т. д. Со временем, по мнению Геккеля, это привело к тому, что развитие эмбриона повторяет историю эволюции.

Кому нужны окаменелости промежуточных форм для изучения истории жизни, если, как утверждал Геккель, ее можно прочесть по эмбрионам? Геккель обладал таким авторитетом, что люди отправлялись в экспедиции на поиски эмбрионов разных видов животных. В 1912 году во время экспедиции Роберта Фолкона Скотта к Южному полюсу три человека занимались поисками яиц королевских пингвинов. Исследователи думали, что эмбрионы королевских пингвинов, которых тогда считали примитивными птицами, содержат ключ к разгадке превращения пресмыкающихся в птиц. На какой-то стадии эмбрионального развития они должны выглядеть как их предки пресмыкающиеся.

В середине антарктической зимы три члена команды отправились в месячное путешествие на санях от базы в сторону мыса Крозье, где располагались гнездовья пингвинов. В непроглядной тьме и при температуре до —50° С эти трое едва не погибли несколько раз, когда сдувало их палатку или они проваливались в расщелины. Один из троих, Эпсли Черри-Гаррард, рассказал в своей знаменитой книге «Самое ужасное путешествие», что им удалось вернуться в лагерь с тремя пингвиньими яйцами. Позднее во время трагической и неудачной попытки дойти до полюса экспедиция потеряла капитана Скотта и четырех членов команды, включая двух товарищей Черри-Гаррарда по походу за яйцами. По возвращении в Великобританию Черри-Гаррард хотел передать яйца Британскому музею. Он прождал в вестибюле музея несколько часов, пока музейные работники решали, нужны ли им яйца. Музей все же неохотно принял яйца, а Черри-Гаррард позднее написал директору: «Я передал вам эмбрионы с мыса Крозье, которые чуть не стоили жизни трем людям и одному человеку погубили здоровье... А Ваши представители даже не сказали спасибо».



Эпсли Черри-Гаррард (справа) после возвращения из своего «самого ужасного» путешествия за пингвиньими яйцами

Музей не хотел забирать яйца по той причине, что за время между отправлением экспедиции на полюс и возвращением Черри-Гаррарда теория Геккеля была в значительной степени дискредитирована и, кроме того, мнение о пингвинах как о примитивных животных тоже изменилось под давлением новых открытий. Геккель возбудил в ученых такой интерес к эмбриологии, что посеял семена собственного падения. Ученые, жаждавшие отыскать следы эволюции в эмбрионах, анализировали эмбриональное развитие животных многих видов. По большому счету идея фон Бэра о сходстве эмбрионов разных видов оказалась справедливой, хотя и с несколькими исключениями. Но новые данные не подтверждали теорию Геккеля о рекапитуляции, а скорее демонстрировали обратную ситуацию. Ни на одной стадии эмбрионального развития нельзя было разглядеть эволюционного предшественника. Человеческие эмбрионы имеют определенное сходство с эмбрионами рыб, как предполагал фон Бэр, но ни на каком этапе они не походят на кого-то из наших предков — на рыбу с ногами или на австралопитека; птичий эмбрион в процессе развития не становится похож на археоптерикса.

Мысль Геккеля оказалась ошибочной, но послужила стимулом для бесчисленных исследований. Она и до сих пор звучит время от времени, хотя ученые не занимались этим вопросом уже около ста лет. Возможно, самое долгосрочное влияние идеи Геккеля оказали на человека, который яростнее всех их отвергал.

### Аксолотль

Уолтер Гарстанг (1868—1949) настолько презирал идеи Геккеля, что его критика положила начало новому способу восприятия истории жизни. У этого человека было два постоянных (и забавных) увлечения: головастики и стихи. Когда он не занимался личинками, он писал о них веселые рифмы и лимерики. Обе его страсти отразились в книге «Личиночные формы и другие стихи», которая вышла через два года после его смерти и в которой он превратил занятия ученого в поэзию.

Возможно, «Аксолотль и аммоцет» — не самое звучное название для стихов (речь идет о саламандре (аксолотле) и животном типа головастика — аммоцете[[4]](#footnote-4)). Но выраженная в стихотворении идея изменила эту область науки и определила программу исследований на десятки лет. Идея Гарстанга объясняет не только волшебное превращение в клетке Дюмериля, но и несколько революционных изменений, которые сделали возможным наше появление на планете. По мнению ученого, стадия личинки — не просто поворот развития: в личинках скрываются как артефакты прошлого, так и потенциал на будущее.



Портрет Уолтера Гарстанга из книги «Личиночные формы и другие стихи»

В процессе развития большинство саламандр живут в воде: под камнями, на упавших в воду ветках деревьев или на дне прудов. Их личинки проклевываются с большой головой, маленькими лапками в форме плавников и широким хвостом. Из основания головы выходит пучок жабр, как перья на метелке для сбора пыли. Жабры у них плоские и широкие, что позволяет увеличить площадь поверхности для захвата кислорода из воды. Существа с такими лапами-плавниками, широким плавательным хвостом и жабрами, очевидно, созданы для жизни в водной среде. Личинки аксолотля формируются в яйце с крохотным желтком, и если они хотят вырасти и развиваться, они должны безостановочно питаться. Широкая голова служит мощной воронкой для засасывания пищи: когда они широко разевают рот, вода и частицы пищи втягиваются внутрь.

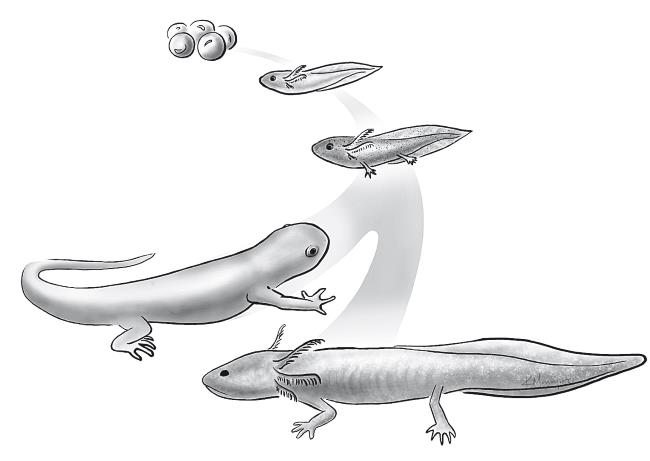
Но при метаморфозе все меняется. Личинки теряют жабры, меняют форму черепа, лап и хвоста и из водных животных превращаются в сухопутных. Новые системы органов позволяют животным осваивать новую среду обитания. На суше они и питаются по-другому. Строение головы, помогавшее засасывать пищу в рот в воде, не подходит на воздухе. Поэтому конфигурация черепа меняется, так что животные могут высовывать язык наружу и захватывать добычу. Одно переключение меняет строение всего тела: жабры, череп, систему циркуляции крови. Переход от жизни в воде к жизни на суше, длившийся в нашем «рыбьем прошлом» миллионы лет, у этих животных происходит за несколько дней метаморфоза.

Обнаружив такие удивительные превращения саламандр в своем зоопарке, Дюмериль начал изучать их жизненный цикл. В ходе метаморфоза эти саламандры (аксолотли из стихотворения Гарстанга) обычно превращаются из водных личинок в наземных взрослых животных. Но, как позднее обнаружил Дюмериль, так бывает не всегда: есть два пути превращений, и выбор пути зависит от условий жизни на стадии личинки. Саламандры, выросшие в сухой среде, в процессе метаморфоза теряют все приспособления для жизни в воде и превращаются в наземных животных. Те, которые росли во влажной среде, не подвергаются метаморфозу и во взрослом возрасте похожи на крупных водных личинок с полным набором жабр, широким хвостом и широкой головой, лучше приспособленной для питания в воде. Дюмериль не знал, что полученные им из Мексики саламандры были взрослыми существами, не претерпевшими метаморфоза, поскольку жили в водной среде. Но их потомство, выросшее в зверинце в сухости, прошло метаморфоз и потеряло признаки водных личинок.

Волшебство в зверинце Дюмериля было обычным случаем переключения в процессе развития животных. Теперь мы знаем, что главным триггером метаморфоза является изменение уровня тиреоидного гормона в крови. Этот гормон вызывает гибель одних клеток и пролиферацию других, а третьи заставляет дифференцировать, образуя другие ткани. Если уровень гормона не меняется или клетки перестают реагировать на его изменения, метаморфоз не происходит, и животное сохраняет признаки личинки во взрослом возрасте. Изменения процесса развития, даже небольшие, могут приводить к согласованным модификациям всего тела.

Учитывая наблюдения Дюмериля, Гарстанг сформулировал общий принцип: небольшие изменения периодизации эмбрионального развития могут иметь огромные последствия для эволюции. Допустим, существует некая древняя последовательность этапов развития. Если развитие останавливается или замедляется на ранних этапах, потомство будет походить на предков. У саламандр такое изменение приводит к тому, что их тело походит на тело водных личиночных форм с внешними жабрами и конечностями с меньшим количеством пальцев на передних и задних лапах. Напротив, если развитие продолжается или ускоряется, появляются новые органы и структуры тела. У улиток в процессе развития к ракушке добавляются новые завитки. Некоторые виды улиток эволюционировали за счет увеличения времени развития или за счет ускорения развития. У них на раковинах больше завитков, чем у их предков. Такие же закономерности объясняют большое разнообразие крупных и преувеличенно крупных органов, таких как развесистые оленьи рога или длинная шея жирафа.

Игры с эмбриональным развитием позволяют создавать совершенно новые типы существ. Начиная со времен Гарстанга ученые классифицировали возможные изменения периодизации эмбриогенеза, приводящие к эволюционным изменениям. Замедление развития и его ранняя остановка — это разные вещи: они могут привести к одному и тому же результату — образованию ювенильных форм (неотении), но причины в двух случаях различны. Такая же связь между причиной и следствием наблюдается при ускорении или продлении развития, приводящем к увеличению размера структур или признаков.



Остановка или замедление развития саламандр приводит к кардинальным изменениям структуры тела

В поисках разных причин ученые проанализировали гены, которые могли бы контролировать эти события, и гормоны, такие как тиреоидный гормон, которые могут эти события вызывать. Изучение гетерохронии (от греч. *hetero —* «другой» и *chronos —* «время») стало самостоятельным направлением исследований в рамках изучения развития и эволюции. В результате более чем столетних сравнительных исследований зародышей и взрослых форм организмов зоологи и ботаники показали, как изменения скорости развития могут приводить к созданию новых вариантов формы животных и растений.

Гарстанг тоже нашел один удивительный пример из нашей собственной истории — из той эпохи, когда наш предок был червем.

### Аммоцет

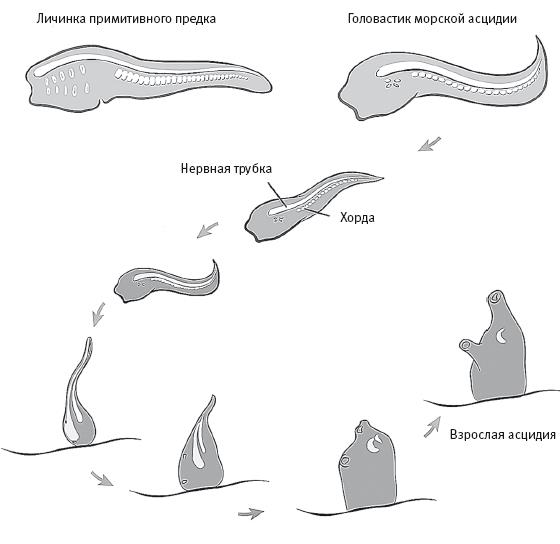
Стихотворение Гарстанга «Аксолотль и аммоцет» описывало два классических случая биологической революции, произошедшей за счет сохранения личиночных признаков в ходе эволюции. Некоторые признаки аксолотля являются результатом ранней остановки развития, когда личинка — промежуточная стадия в развитии саламандры — становится конечным этапом. Аммоцет — мелкое червеобразное животное с хребтом. Хотя оно может жить на дне рек и ручьев, спокойно посасывая ил, его биология раскрывает гораздо более интересную историю.

Примерно 2000 лет назад Аристотель идентифицировал и описал сотни видов улиток, рыб, птиц и млекопитающих. Он отделял животных с кровью *(enhamia)* от бескровных *(anhamia)*. В целом это деление коррелирует с нашим современным делением животных на позвоночных и беспозвоночных. На планете живут два типа животных — с позвоночником и без позвоночника. Тела людей, пресмыкающихся, земноводных и рыб принципиальным образом отличаются от тел мух и моллюсков. В строении позвоночных есть важнейшие элементы, которые фон Бэр наблюдал у рыб, пресмыкающихся, земноводных и птиц: все позвоночные на каком-то этапе эмбрионального развития имеют жаберные щели, поддерживающий тело стержень из соединительной ткани и проходящую над ним нервную трубку. Как известно со времен фон Бэра, какие-то из этих признаков могут исчезать или становиться невидимыми во взрослом организме, но они есть на стадии эмбриона. Ученые рассуждали, что предком позвоночных животных могло быть простое червеобразное существо, обладавшее этими тремя признаками.

Для Гарстанга и многих его современников главный вопрос заключался в том, как возник такой план построения тела. Где беспозвоночные животные, у которых эти признаки присутствуют в том или ином виде? Земляные черви не имеют жаберных щелей или хрящевого стержня ни в эмбриональном, ни во взрослом состоянии. Нет этих структур у насекомых, моллюсков, морских звезд и большинства других животных без хребта. Совершенно неожиданно ответ был найден в виде животного, имеющего форму мороженого и проводящего большую часть времени прикрепленным к морским камням.

В мировом океане насчитывается около 3000 видов асцидий. Некоторые из них по форме напоминают растекающийся шарик мороженого с чем-то вроде дымовой трубы наверху; они иногда десятилетиями сидят, прикрепившись к подводным камням, просто прокачивая через себя воду. Вода засасывается в большую трубу в верхней части животного, проходит через тело и выходит наружу через другую трубу в центре тела. Из проходящей через тело воды асцидии поглощают частички пищи. Морские асцидии бывают самой разной формы от комочков до свернутых трубок, но не имеют головы, хвоста, зада или переда. Трудно представить себе другое существо, которое бы меньше подходило для рассказа об одном из самых важных событий в эволюции человека.

Гарстанга заинтересовали их личинки. Он обнаружил нечто удивительное, впервые подмеченное русскими биологами в конце XIX века: вылупляющиеся из икринок морские асцидии являются свободноплавающими головастиками[[5]](#footnote-5). И только после метаморфоза они опускаются на дно и прикрепляются к камням. Если какой-нибудь головастик способен поразить воображение, так это головастик асцидии. Свободноплавающая форма не имеет ничего общего с взрослым животным. Это существо с большой головой перемещается в воде, изгибая вперед и назад свой длинный хвост. Внутри тела вдоль спины проходит нервная трубка, а хорда из соединительной ткани протянута от головы до хвоста. В основании головы есть даже жаберные щели. У личиночной формы морских асцидий имеются все три важнейших признака, которые должны быть у гипотетического общего предка животных со спинным хребтом.



Морская асцидия похожа на бесформенный комок, но в начале развития имеет несколько таких же признаков, какие есть у человека

Но потом личинки морских асцидий теряют все эти признаки, по крайней мере те, которые кажутся важными с нашей антропоцентрической точки зрения. За несколько недель головастик приближается ко дну водяного столба. По мере снижения он теряет хвост, нервную трубку и почти полностью теряет хорду из соединительной ткани; жаберные щели становятся частью фильтрующего аппарата. Бывший головастик прикрепляется к камню, чтобы провести остаток жизни на одном и том же месте, прокачивая через себя воду. Головастик, существо с планом строения позвоночного животного, превращается в нечто, что по ошибке можно принять за растение.

Гарстанг предположил, что смещение периодизации эмбриогенеза было первым важным шагом в переходе от беспозвоночных к позвоночным животным. Взрослый человек или взрослая рыба не похожи на морскую асцидию, и многие сочтут такое сравнение оскорбительным. Но у личинки асцидии есть все важнейшие элементы. Предок всех позвоночных возник в результате ранней остановки развития асцидии, что привело к фиксации личиночных признаков у взрослой особи. В результате появились взрослые особи, которые выглядят как головастики их прародителей асцидий. Эти свободноплавающие существа с нервной трубкой, хордой из соединительной ткани и жаберными щелями стали предками всех рыб, земноводных, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих.

### Картина изменений

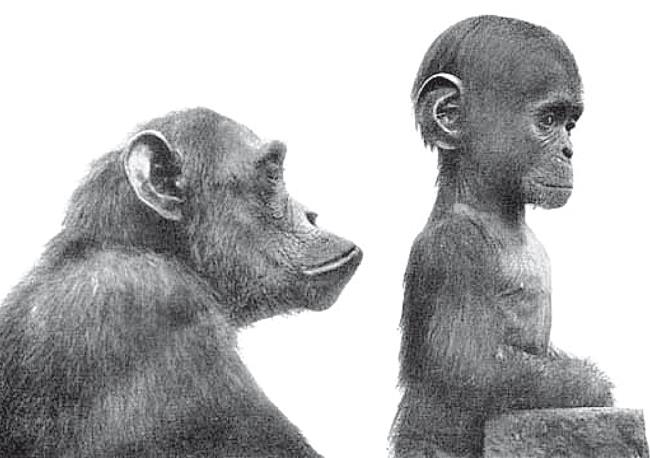
Можно привести множество примеров эволюции за счет изменения периодизации эмбрионального развития; в наше время трудно найти какой-нибудь научный журнал, в котором бы не было статьи на эту тему. Но один из самых полезных примеров имеет самое непосредственное отношение к нам.

В период от 1820-х до 1930-х годов в биологии появилось много важных идей. Фон Бэр, Геккель, Дарвин, Гарстанг и множество других ученых изучали анатомию, окаменелости и эмбрионы в поисках закономерностей, объясняющих форму тела животных. В это же время начали проясняться механизмы возникновения разнообразных форм жизни.

В этой интеллектуальной среде выделялся швейцарский ученый Адольф Нэф (1883—1949), учившийся у самых выдающихся умов Швейцарии и Италии той эпохи. Его задача, как он писал брату в 1911 году, заключалась в том, чтобы сформулировать «общий научный принцип формы организмов, по поводу которого [у него] было несколько новых идей».

Нэф был дотошным ученым и знал, как хороший рисунок или изображение подкрепляют доказательства в научном споре. Однако его собственная жизнь во многих отношениях осложнялась спорами. Как он писал брату: «Мое поведение восстанавливает против меня большинство людей; некоторые воспринимают меня как равного, другие оценивают только мой интеллект. Я подозреваю, что это враги, а не друзья». В одном из предыдущих писем он утверждал, что «в Швейцарии не так много первоклассных интеллектуалов, к которым я себя причисляю». Из-за такого самомнения Нэфу не удавалось найти работу в Швейцарии, и большую часть времени он проработал в Каире.

Там он развил теорию биологического разнообразия, отражавшую философские взгляды Платона двухтысячелетней давности. Платон в «Государстве» утверждал, что все предметы являются лишь физическими проявлениями идеальных сущностей — бесчисленных универсалий, объясняющих все разнообразие вещей. Разнообразие всех предметов, от чашек до жилых домов, по мнению Платона, сводится к метафизической сущности, от которой происходят все физические проявления. Нэф применил эту идею для объяснения биологического разнообразия. В рамках его «идеалистической морфологии» животные тоже имеют некую сущность, объясняющую их физическое разнообразие. И эта сущность проявляется в сходстве между животными в ходе эмбрионального развития.

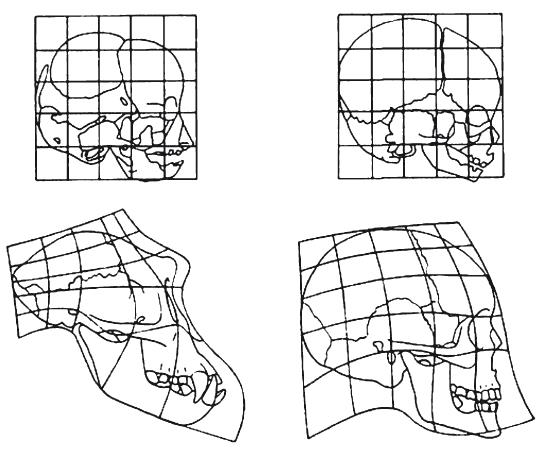


Знаменитая фотография Нэфа, изображающая маленького и взрослого шимпанзе. В юном шимпанзе (это, вероятно, чучело) отражаются пропорции тела и поза человека

Теоретические построения Нэфа были в основном забыты и вытеснены новыми данными генетических и эволюционных исследований. Но одно из изображений, которые он использовал для доказательства своей увядшей теории, оставило в науке стойкий след. Речь идет о фотографии новорожденного шимпанзе и взрослой особи. Имея в виду крупный череп, вертикально поднятую голову и небольшой размер лица новорожденного шимпанзе, Нэф заявил, что «из всех известных изображений животных это больше всего напоминает человека». Он пытался показать, как сущность человеческого существа проявляется на ранних стадиях развития. Пусть его теория была ошибочной, но эта фотография оказала такое сильное влияние на науку, что продолжала катализировать исследования еще много десятилетий после первой публикации в 1926 году.

У взрослых людей не такие массивные надбровные дуги, как у взрослого шимпанзе, более крупный мозг по отношению к размеру тела, менее выраженные кости черепа с другими пропорциями и челюсти меньшего размера. По каждому из этих признаков люди больше похожи на детенышей шимпанзе, чем на взрослых шимпанзе. И развитие человека, по-видимому, тоже замедлилось, поскольку беременность и взросление у людей длятся дольше, чем у шимпанзе. В результате более медленного развития люди сохраняют многие пропорции и черты ювенильных форм наших предков, которые, как показал Нэф, во многих отношениях очень похожи на людей.

Ученые стали анализировать многие элементы эволюции человека через призму этой идеи. Позднее палеонтолог Стивен Джей Гулд и антрополог Эшли Монтегю замечали, что важнейшие человеческие признаки могли возникнуть просто за счет изменений скорости роста и развития: крупный мозг по отношению к размеру тела в сочетании с длительным периодом взросления и богатыми возможностями для обучения и многие другие вещи, которые делают нас особенными, могут быть связаны с изменениями периодизации эмбриогенеза. Хотя эти объяснения эволюции человека кажутся простыми и элегантными, однако новые сравнительные данные говорят о том, что причина не только в общем замедлении процесса развития. Некоторые признаки человека похожи на признаки детенышей шимпанзе, но другие, такие как форма ног и таза, позволяющие людям передвигаться на двух ногах, отличаются. Одна из гипотез гласит, что отличающиеся части тела эволюционировали за счет разной скорости развития: человеческий череп эволюционировал в результате замедления развития, а ноги и способность к прямохождению — за счет ускорения.



Графики Дарси Томпсона показывают, как изменения пропорций могут определять различия формы скелета, в данном случае человека и шимпанзе

Учитывая эти и другие анатомические предпосылки, сэр Дарси Томпсон (1860—1948) применил математический подход для объяснения биологического разнообразия. Он хотел выразить различия форм существ через простые графики и уравнения.

Во время Первой мировой войны Дарси Томпсон написал книгу «О росте и форме», которая многих привлекла к занятиям анатомией; в ней содержались графики — столь же простые, сколь важные. Поместите координатную сетку на рисунок черепа детеныша шимпанзе и человеческого детеныша, так чтобы линии проходили через одни и те же точки черепа. А затем сделайте то же самое с рисунками черепов взрослых особей, так чтобы линии проходили через те же точки, что и на первом рисунке.

Вы увидите, что четкая решетка, описывавшая детские черепа, расплывается, и эти деформации отражают изменения формы. Этот прием показывает, что рост шимпанзе и человека начинается с примерно одинаковых пропорций, но затем череп шимпанзе сжимается по сравнению с черепом человека, хотя надбровные дуги и нижняя часть лица выдаются на остальном фоне. Череп человека увеличивается в размере, но лицевая часть расширяется незначительно. По мнению Томпсона, различия между человеком и шимпанзе возникают в меньшей степени из-за появления новых органов, а в большей степени из-за изменения пропорций разных частей тела, примерно такого же, как при замедлении или ускорении развития.

### Одна клетка руководит всеми

Изменение периодизации — лишь один из способов вызвать эволюционные изменения на уровне эмбрионального развития.

Когда Пандер разглядывал эмбрионы через увеличительное стекло, уже было известно, что развитие разных отделов тела часто строго координировано. Простое изменение в работе единственной клетки или группы клеток может стать причиной изменений многих частей тела взрослого существа. Это видно даже по названиям нарушений развития. Например, синдром рук, ног и гениталий вызван генетической мутацией, влияющей на поведение клеток на ранних стадиях развития. Одно-единственное изменение влияет на размер и форму пальцев рук, конфигурацию стопы и мочеточников, выводящих мочу из почек. Учитывая столь многосторонний эффект небольшого изменения, можно предположить, что какие-то клетки, которые отвечают за построение тела, содержат в себе ключ к разгадке некоторых революционных изменений в истории жизни.

Чтобы понять этот путь эволюционных изменений, нужно вернуться к разговору об асцидиях. Как показал Гарстанг и как подтвердили новые исследования ДНК, один ключевой этап на пути образования позвоночных животных из беспозвоночных — сохранение личиночных признаков асцидии в ходе эволюции предка позвоночных животных. Это похожее на головастика взрослое существо имело такое же базовое строение тела, как позвоночные животные. Но в эволюции позвоночных был еще один важный этап.

Позвоночные животные, такие как люди и рыбы, не похожи на простые личиночные формы асцидий. Поддерживающий тело костный скелет, покрытые жировой миелиновой оболочкой нервы, пигментные клетки кожи, а также нервы, контролирующие мышцы головы — у позвоночных животных есть сотни признаков, которых нет у беспозвоночных. В списке различий между позвоночными и беспозвоночными животными содержатся органы и ткани от головы до хвоста. Совершенно очевидно, что в этом превращении сыграли роль не только изменения периодизации эмбрионального развития.

Талантливый биолог Джулия Барлоу Платт (1857—1935) была воспитана матерью-одиночкой, овдовевшей вскоре после рождения дочери. Окончив за три года обучение в Университете Вермонта, Джулия Платт поступила в Гарвард, где погрузилась в изучение эмбрионов кур, земноводных и акул. Вполне в соответствии со своими талантами и амбициями она поставила перед собой трудную задачу. Очевидно, что голова — самая сложная часть тела. Не считая зубов, человеческий череп содержит почти 30 костей, а в черепе рыб и акул костей еще больше. Анатомическая сложность головы объясняется тем, что эти структуры обеспечиваются всем необходимым спутанным клубком специализированных нервов, артерий и вен, содержащихся в емкости сравнительно небольшого объема. Платт отслеживала происхождение структур взрослых организмов, таких как кости челюстей и скул, от начальных стадий эмбрионального развития. Может быть, изучая развитие черепа, она смогла бы выделить важнейшие сходные признаки в телах взрослых организмов? Знала она об этом или нет, но она занялась одной из самых спорных научных проблем.

Атмосфера в университетской науке того времени не благоприятствовала карьерному росту женщин. Поборовшись в Гарварде, Платт встретила более радушный прием в Европе и поступила в аспирантуру в Германии. Так началась ее кочевая жизнь, перебросившая ее через всю Европу в лабораторию биологии моря в Вудс-Хоуле в Массачусетсе. Здесь Платт познакомилась с директором лаборатории Ч. О. Уитменом и последовала за ним в Университет Чикаго, где позднее возглавила департамент зоологии.

В свободной обстановке лаборатории Уитмена к целеустремленным молодым исследователям относились как к младшим коллегам и позволяли проводить собственные изыскания. В этих условиях Платт расцвела. Используя собранные в Вудс-Хоуле образцы и методы, которым Уитмен обучил ее в Чикаго, она занялась исследованием формирования головы у саламандр, акул и кур. Выбор объектов объяснялся техническими причинами: эти существа имеют крупные эмбрионы, развивающиеся внутри яиц, так что за ними легко наблюдать и с ними легко экспериментировать.

При участии Уитмена Платт разработала трудоемкий, но точный метод отслеживания судьбы клеток в процессе развития. Отправной точкой послужили три эмбриональных листка, открытых Пандером и фон Бэром в 1820-х годах. Ко времени исследований Платт развитие этих листков фактически стало биологической аксиомой: клетки внутреннего листка формируют желудочно-кишечный тракт и связанные с ним пищеварительные структуры, из среднего листка образуются мышцы и скелет, а внешний листок дает начало клеткам кожи и нервной системы. Платт заметила, что клетки внешнего и среднего листков различаются по размеру и по количеству содержащихся в них жировых капель. Используя это различие в качестве маркера, она следила за небольшими группами клеток каждого слоя, чтобы понять, какой частью черепа они станут. Этот подход позволил ей увидеть, какие структуры головы образуются из каждого листка.

В то время общепринятое мнение сводилось к тому, что все кости черепа саламандры происходят из среднего листка. Но жировые гранулы Платт показывали нечто другое. Некоторые кости головы, даже дентин зубов, образовывались из внешнего листка, который, как считалось, давал начало только тканям кожи и нервной системы. Некоторые сочли это открытие ересью. Против Платт ополчились ведущие специалисты. Один известный ученый писал: «Изучение ряда серий и стадий не позволило мне обнаружить ни малейших доказательств в подтверждение заключений мисс Платт». И это был лишь один голос в хоре критики, которая для молодой женщины-исследователя в XIX веке могла означать конец еще не начавшейся карьеры.

К счастью для Платт, на ее идею обратил внимание авторитетный руководитель Зоологической станции в Неаполе Антон Дорн (1840—1909). Поначалу он скептически отнесся к ее открытию, но тщательность работы Платт убедила его использовать ее маркеры для изучения развития акул. Он писал: «Я полностью согласен с гипотезой, которой мы обязаны мисс Платт... Излишне говорить, что я сам в это поверил и теперь не согласен с любыми критическими статьями и замечаниями, направленными против открытий мисс Платт».

Во времена Платт в научной среде не было места для женщин, особенно таких, которые выдвигали идеи, противоречившие ортодоксальным представлениям. Не имея возможности найти работу в науке, Платт отправилась в городок Памифик-Гроув в Калифорнии, где организовала собственную небольшую исследовательскую группу. Она продолжала делать открытия и писала президенту недавно организованного Стэнфордского университета Дэвиду Старру Джордану. Отчаявшись найти работу в науке и зная, что сделала важнейшие открытия, она закончила письмо такими словами: «Без работы не стоит жить. Если я не могу получить такую работу, которую хочу, я должна выбрать лучшую из оставшихся».

Без работы и без возможности найти работу в науке Платт сменила сферу деятельности. Со свойственной ей решимостью и независимостью она направила свои силы на выполнение других задач. Довольно быстро она стала первой женщиной-мэром в Пасифик-Гроув, где занялась организацией заповедной зоны, призванной защитить залив Монтрей от чрезмерного хозяйственного освоения. Жители региона и туристы и сегодня могут ощутить результат деятельности Джулии Барлоу Платт.

Платт умерла в 1935 году и не дождалась обоснования своих идей, подтвердившихся почти через 43 года после публикации ее первой статьи на эту тему. Идя по ее стопам, ученые усовершенствовали методы маркировки клеток в процессе развития. Они добавляли в клетки эмбрионов красители и следили за тем, где они окажутся на более поздних стадиях развития. При другом подходе группы клеток перепелки пересаживали в куриные эмбрионы на разных стадиях развития. Поскольку клетки перепелки легко отличить от клеток цыпленка, можно было понять, какие органы из них образуются. Оба метода подтвердили, что структуры головы, которые изучала Платт, происходили не из среднего листка фон Бэра. Эти клетки начинали развиваться из нервной трубки и перемещались к жабрам, где формировали жаберные кости.

Открытие явления миграции клеток между листками было не просто неожиданным поворотом в изучении организации клеток в трехслойной структуре эмбриона; оно оказало глубокое влияние на наше понимание возникновения новых структур. Эти клетки отрываются от развивающейся нервной трубки и перемещаются через все тело эмбриона. А на новом месте из них начинают формироваться ткани. Они, среди прочего, становятся пигментными клетками, миелиновым защитным слоем нервов, костями головы — всеми теми структурами, которые есть только у позвоночных животных. Ключевое изменение в превращении предкового животного Гарстанга в позвоночное животное, сопровождавшееся образованием новых тканей во всем теле, могло быть связано с происхождением одного-единственного типа клеток — новых производных от внешнего листка фон Бэра и Пандера. Платт даже не подозревала, насколько она была права. Идентифицированные ею клетки были предшественниками всех тканей, отличающих позвоночных животных от беспозвоночных.



Джулия Платт после ухода с поста мэра города Пасифик-Гроув в Калифорнии

Гарстанг показал, что первым этапом на пути образования позвоночных животных было изменение периодизации эмбрионального развития, в результате которого личиночные признаки асцидий сохранились у взрослого потомства. Открытие Платт помогло выявить следующий переход и установить происхождение клеток нового типа. В обоих случаях сложные превращения разных органов и тканей происходят в результате относительно простых сдвигов в процесс развития. Изменение временных рамок одной стадии развития и появление нового типа клеток на другой стадии могут привести к новому плану построения тела.

Конечно же, возникает вопрос, как происходят изменения в развитии. Какие биологические сдвиги приводят к эволюции процесса эмбрионального развития?

Живые организмы не наследуют череп, хребет или клеточные листки от своих предков, они наследуют руководство для их построения. Как семейный рецепт, который передается из поколения в поколение с возможными модификациями, инструкции для построения тела постоянно менялись на протяжении миллионов лет при передаче от предков потомкам. Но, в отличие от кулинарного рецепта, инструкции для построения тела записаны не с помощью слов, а с помощью ДНК. Поэтому, чтобы понять биологический рецепт, нам нужно научиться читать на новом языке и рассмотреть новые примеры из истории жизни.

## Глава 3

## Дирижеры генома

«Мы открыли секрет жизни!» Рассказывают, что именно этим гордым восклицанием Фрэнсис Крик (1916—2004) в пабе «Орел» в Кембридже оповестил Джеймса Уотсона и весь остальной мир о начале эры ДНК. Через год, в 1953-м, научное объявление об этом открытии было сделано совсем в другом тоне. Статью в знаменитом журнале *Nature* Уотсон и Крик начали в характерной для британцев чрезвычайно сдержанной манере, которой с тех пор многие подражают. Как они отмечали, их открытие «содержит новые элементы, имеющие значительный биологический интерес».

Оба объявления ознаменовали открытия, которые следующие поколения восприняли как догму. Дуэт Уотсон — Крик создал модель структуры ДНК, продемонстрировав, что она существует в виде пары нитей, разделение которых позволяет синтезировать белок или новые копии ДНК. Таким образом, молекула ДНК делает две замечательные вещи: она содержит информацию, необходимую для синтеза белков, из которых состоит тело, а также передает эту информацию следующим поколениям.

Основываясь на результатах Розалинд Франклин и Мориса Уилкинса, Уотсон и Крик обнаружили, что каждая нить ДНК состоит из других молекул, как ожерелье состоит из бусин. Эти молекулы, называемые основаниями, бывают четырех видов; их принято обозначать буквами А, Т, G и С. В каждой нити ДНК может содержаться миллиард букв, образующих последовательности типа AATGCCCTC с любым сочетанием четырех букв.

Это довольно уничижительная мысль: многое из того, что мы собой представляем, определяется последовательностью химических молекул. Но если вы думаете о ДНК как о носителе информации, можно сказать, что в каждой клетке нашего тела содержатся миллионы сверхмощных компьютеров. Человеческая ДНК представляет собой цепочку, содержащую примерно 32 миллиарда оснований. Эта цепочка разделена на хромосомы, свернутые и упакованные в ядре каждой клетки. ДНК очень плотно упакована, но если ее развернуть и соединить все фрагменты, каждая нить окажется длиной около шести футов[[6]](#footnote-6). И каждая из триллионов наших клеток содержит молекулу длиной шесть футов, скрученную так плотно, что она становится в десять раз меньше размера самой маленькой песчинки. Если развернуть ДНК из всех четырех триллионов клеток вашего тела и соединить их в одну нить, эта ДНК дотянется почти до Плутона.

В результате слияния яйцеклетки и сперматозоида в момент зачатия оплодотворенная яйцеклетка получает ДНК от обоих родителей. И так генетическая информация передается из поколения в поколение. Наша ДНК содержит ДНК наших биологических родителей, ДНК наших родителей — ДНК их родителей и т. д., до самого глубокого прошлого. ДНК обеспечивает непрерывную связь во времени между живыми существами. Одна из величайших догадок Дарвина состоит в применимости простого понятия о семейном родстве в более широком историческом масштабе. На молекулярном уровне это означает, что, если мы имеем общих предков с другими видами, следовательно, существовал непрерывный поток их ДНК в нашу ДНК. Как наша ДНК передается от одного поколения следующему, от родителей детям, так же она должна была передаваться от предковых видов потомкам на протяжении всех четырех миллиардов лет истории жизни на Земле. Если это так, ДНК представляет собой библиотеку, хранящуюся в каждой клетке каждого живого существа на планете. В последовательности всех этих А, Т, G и С должны быть записаны миллиарды лет эволюции живой природы. Самое трудное было научиться эти записи читать.

Эмиль Пукеркандль (1922—2013) родился в Вене в атмосфере идей, науки и искусства, поскольку среди его родственников были известные ученые, философы, художники и врачи. Когда в Германии к власти пришли нацисты, семья попыталась найти убежище в Париже и Алжире. Друзья познакомили их с Альбертом Эйнштейном, который использовал свои связи, чтобы юному Эмилю разрешили въехать в США на учебу. Пукеркандль оказался в Университете Иллинойса, в лаборатории, где занимались изучением белков. Он интересовался жизнью океанов и поэтому проводил лето в морских лабораториях США и Франции. Здесь внимание Пукеркандля привлекли крабы и те молекулярные механизмы, которые позволяют им расти и линять, превращаясь из малюсеньких зародышей во взрослых особей.

Пукеркандль занялся биохимией в правильное время. В конце 1950-х годов исследователи из Национальных институтов здравоохранения, а также Фрэнсис Крик, начали разгадывать смысл последовательностей букв А, Т, G и С. Каждая последовательность ДНК содержит инструкции для синтеза другой последовательности молекул. В зависимости от ситуации ДНК может служить матрицей для синтеза белка или копировать саму себя. Для синтеза белка последовательность букв А, Т, G и С транслируется в последовательность, состоящую из молекул другого типа — аминокислот. В свою очередь, разные последовательности аминокислот образуют разные белки. Существует 20 основных видов аминокислот, и любая из них может находиться в любой точке белковой последовательности. Такой способ кодирования позволяет создавать гигантское количество разных белков. Проведем простой расчет: если есть 20 аминокислот, которые могут соединяться в любом сочетании, а последовательность белка состоит примерно из юс аминокислот, получаем, что количество разных белков такой длины равно единице с 130 нулями. Но реальное количество возможных белков еще больше, поскольку мы выбрали для расчета белок сравнительно небольшой длины (100 аминокислот). Самый крупный белок в теле человека, титин, насчитывает 34350 аминокислот.

Постарайтесь запомнить, что ДНК состоит из последовательности оснований, обозначаемых буквами, и эта последовательность кодирует последовательность аминокислот, из которой формируется белок. Поскольку разные белки состоят из разных последовательностей аминокислот, последовательности ДНК кодируют самые разнообразные белки, что позволяет заново создавать живые организмы в каждом следующем поколении.

К концу 1950-х годов ученые научились определять аминокислотные последовательности разных белков и начали понимать, как они функционируют в организме. Эти открытия ознаменовали начало эпохи, когда ученые смогли анализировать структуру белков для понимания природы заболеваний. Например, при серповидно-клеточной анемии появляются аномальные красные клетки крови (эритроциты), которые живут всего от десяти до двадцати дней, тогда как здоровые эритроциты живут почти в десять раз дольше. Кроме того, серповидные клетки, как следует из названия, имеют специфическую форму. Из-за этой особенности они гораздо быстрее разрушаются в селезенке, чем нормальные эритроциты в форме диска. В результате при самой тяжелой форме серповидно-клеточной анемии почти в 70 % случаев больные умирают уже в трехлетием возрасте. Чем же различаются белки нормальных и аномальных эритроцитов? Одной-единственной аминокислотой в белковой цепочке: аминокислота глутамат в шестой позиции в последовательности белка заменена на аминокислоту валин. Минимальное изменение аминокислотной последовательности оказывает огромное влияние на структуру белка, на клетку, в которой содержится этот белок, и на жизнь людей с такими клетками.

Вдохновленный новыми возможностями биологии Цукеркандль обратился к изучению организмов, которые были в его морской лаборатории. Он предположил, что за линьку крабов при их превращении из маленьких зародышей в полноразмерных взрослых особей отвечают определенные белки. Он занялся изучением структуры белков и тем, как они контролируют дыхание, рост и линьку крабов.

Но затем научный рок изменил его жизнь. Лайнус Полинг (1901—1994), тогда еще лауреат Нобелевской премии только по химии, путешествовал по Франции и остановился в лаборатории биологии моря, чтобы увидеться с друзьями. Любитель белков и крабов Цукеркандль разыскал Полинга, скорее как фанатик ищет встречи с рок-звездой, нежели как ученый в поисках новой научной задачи. Но эта встреча изменила жизнь Цукеркандля и, в конечном итоге, всю науку.

К середине 1950-х годов Полинг уже открыл структуру кристаллов и фундаментальные свойства межатомных связей в молекулах и даже сформулировал молекулярную теорию общего наркоза. И проиграл Уотсону и Крику в гонке за определение структуры ДНК. Позднее он довольно много сил потратил на продвижение своей теории о пользе витамина С в борьбе с простудой и другими инфекционными заболеваниями.

Полинг вырос в Орегоне и учился в Орегонском сельскохозяйственном колледже[[7]](#footnote-7). Я преклоняюсь перед его бесстрашием в науке. Я состою в отборочной комиссии нью-йоркского фонда, который финансирует проекты ученых и деятелей искусства в ключевые моменты в их карьере. Этот фонд начал свою деятельность с 1920-х годов, и в нем хранится информация обо всех когда-либо поступавших заявках на финансирование. Бюро фонда на Парк-авеню — сокровищница писем, документов и заявок Нобелевских лауреатов, писателей, танцоров и ученых всех мастей. Мой коллега из этого бюро знал о моих интересах, и однажды утром, придя на работу, я увидел на столе старую потрескавшуюся папку. Это была заявка Полинга 1920-х годов. В то время заявка должна была содержать университетские оценки и результаты защиты диссертации, чего теперь мы никогда не требуем. Меня особенно заинтересовали оценки. Там были и взлеты, и падения. Как можно догадаться, по геометрии, алгебре и химии были сплошные А[[8]](#footnote-8), по «кулинарии» стояла скромная С. По физкультуре на протяжении всех лет учебы были только Е На втором году обучения Полинг набрал один из самых высоких баллов в классе по программе о взрывчатых веществах. Позднее Полинг стал лауреатом второй Нобелевской премии: после Нобелевской премии по химии в 1954 году за расшифровку структуры белков в 1962 году он получил Нобелевскую премию мира за борьбу против распространения ядерного оружия. Высшие оценки по химии и взрывчатым веществам в какой-то степени предсказывали его судьбу.

Во время короткой беседы Полинг сумел разглядеть в Цукеркандле что-то особенное и пригласил его в Калифорнийский технологический институт (Калтех). Но у этого предложения была изнаночная сторона. Полинг не имел собственной лаборатории, поскольку в те годы большую часть времени проводил в разъездах, занимаясь антивоенной деятельностью. Поэтому Полинг пристроил Цукеркандля к своим коллегам, чья лаборатория была оснащена всем необходимым для проведения биохимических исследований. Но когда Цукеркандль попытался обсудить свою идею о работе с белками крабов, Полинг ее отмел. Уже более десяти лет Полинга интересовало влияние ядерного излучения на живые клетки. Одним из объектов исследований в рамках этого проекта был белок гемоглобин, который через кровь доставляет кислород из легких к клеткам тела. Полинг, мягко говоря, решил за Цукеркандля, что тот оставит увлечение крабами и посвятит время изучению гемоглобина. Хотя это решение полностью нарушало планы Цукеркандля, оно оказалось пророческим.

Цукеркандль исследовал гемоглобин животных разных видов, используя доступные в то время методы, которые, вообще говоря, были весьма ограниченны. Он не мог определять аминокислотную последовательность белков из разных видов животных, поэтому выделял их и с помощью довольно простых методов оценивал их размер и электрический заряд. Исходя из логичного предположения, что белки со сходной аминокислотной последовательностью должны иметь сходную молекулярную массу и электрический заряд, он использовал эти легко определяемые параметры в качестве меры сходства.

Цукеркандль обнаружил, что гемоглобины человека и шимпанзе ближе друг к другу по массе и заряду, чем к гемоглобинам лягушек и рыб. По его мнению, это простое измерение скрывало за собой нечто более важное. Он предположил, что сходство между белками людей и шимпанзе является результатом эволюции: причина сходства белков крови людей и приматов заключается в их близком эволюционном родстве. Когда Цукеркандль показал предварительные результаты заведующему лабораторией, его ждал неприятный сюрприз. Профессор оказался активным сторонником креационизма и не желал никаких эволюционных идей в стенах своей лаборатории. Цукеркандлю разрешалось там работать, но шеф отказывался связываться с публикацией, в которой говорилось, что люди и обезьяны — родственники. Казалось, двери закрылись в тот же момент, когда за ними забрезжил свет.

Но Цукеркандлю повезло. Полинга попросили написать статью для *Festschrift* в честь другого нобелевского лауреата и близкого друга Полинга — Альберта Сент-Дьердьи. *Fest-schriften —* это специальные юбилейные сборники научных журналов, посвященные выходу на пенсию знаменитых ученых. Обычно там публикуются статьи друзей и коллег. В таких сборниках редко появляется какая-нибудь важная научная информация, поскольку это скорее воспоминания, содержащие лишь намеки на новые идеи. Эти статьи обычно не рецензируются и потому содержат либо бесконечные комплименты в адрес знаменитости, либо данные, которые авторы не смогли опубликовать где-нибудь еще. Зная все это и желая поздравить знаменитого друга, Полинг кое-что придумал. Он предложил Цукеркандлю написать «нечто вопиющее».

Это оригинальное решение позволило опубликовать одну из классических научных статей XX века.

Время для дерзаний в области биохимии было самое подходящее. Когда в конце 1950-х Цукеркандль попал в поле зрения Полинга, появились первые данные относительно аминокислотных последовательностей различных белков, и у Полинга был доступ к этим данным. До изобретения современных технологий секвенирования ДНК было еще далеко, но уже можно было определять аминокислотную последовательность белков, хотя это был трудоемкий и медленный процесс. Полинг раздобыл данные о последовательностях белков горилл, шимпанзе, человека и других организмов. Располагая этой новой информацией, Цукеркандль и Полинг были готовы заняться фундаментальным вопросом: что белки разных животных могут рассказать об их родственных связях? Первичные результаты Цукеркандля, основанные на анализе размера и заряда белков, указывали, что белки способны кое-что поведать об истории.

За столетие до каких-либо сведений о ДНК и последовательности белков Дарвин уже размышлял о чем-то подобном. Он предположил, что, если организмы объединены общим генеалогическим деревом, аминокислотные последовательности белков людей, других приматов, млекопитающих и лягушек должны отражать их эволюционную историю. Первые эксперименты Цукеркандля подсказывали, что это может быть правдой.

Гемоглобин оказался идеальным объектом для такого исследования. Все животные используют в метаболизме кислород, а гемоглобин — это белок крови, который переносит кислород от органов дыхания, будь то легкие или жабры, к другим частям тела. Цукеркандль и Полинг сравнили аминокислотные последовательности молекул гемоглобина организмов разных видов и могли оценить степень сходства белков.

Каждый новый вид организмов, который Цукеркандль и Полинг добавляли к своему списку, дополнительно прояснял предсказание Дарвина. Последовательности белков человека и шимпанзе имели больше общего друг с другом, чем с белком коровы. Молекулы гемоглобина всех млекопитающих были похожи друг на друга больше, чем на гемоглобин лягушки. Цукеркандль и Полинг подтвердили, что могут определять родство между видами и эволюционную историю жизни в целом на основании последовательностей белков.

Двое ученых использовали свою идею, чтобы сделать еще один шаг вперед и провести важный мысленный эксперимент. Не может ли быть, рассуждали они, что белки на протяжении долгого времени эволюционируют с какой-то постоянной скоростью? Если это так, то чем сильнее различаются белки двух видов организмов, тем больше времени эти два вида эволюционировали независимо, отделившись от общего предка. Если следовать этой логике, причина большего сходства между белками человека и обезьян по сравнению с белками лягушек заключается в том, что люди и обезьяны разошлись от общего предка намного позднее, чем они разошлись от общего предка с лягушками. И все это вполне соответствует данным палеонтологии: общий предок людей и обезьян среди приматов жил позднее, чем их общий предок с лягушками среди земноводных.

Если, как предположили Полинг и Цукеркандль, белки эволюционировали с постоянной скоростью, на основании различий в последовательности белков можно рассчитать время расхождения видов от общего предка (метод подробнее обсуждается на с. 260). Белки из организмов разных видов могут служить в качестве своеобразных часов для анализа эволюции: для определения времени в истории жизни не понадобятся ни камни, ни окаменелости. Эта идея, казавшаяся такой «вопиющей» в момент ее появления, теперь известна как идея «молекулярных часов» и часто используется для определения возраста разных видов.

Цукеркандль и Полинг предложили совершенно новый путь исследования истории жизни. Больше ста лет историю жизни расшифровывали путем сопоставления древнейших окаменелостей. Но теперь, зная структуру белков разных животных, Полинг и Цукеркандль могли анализировать эволюционные связи между видами. Это было золотое дно, поскольку в телах содержатся десятки тысяч белков. Белки разных видов организмов могут быть так же информативны, как окаменелости. Но эти «окаменелости» прячутся не в камнях — они содержатся в каждом органе, ткани и клетке каждого живущего на планете существа. Если знаешь, как смотреть, можешь открыть историю жизни в любом хорошем зоопарке или аквариуме. Теперь стало возможным узнавать историю любых существ, даже тех, чьи окаменелости пока оставались ненайденными.

Передающаяся из поколения в поколение ДНК содержит информацию для построения белков и, следовательно, всего тела. Живые существа и их тела появляются и исчезают, но молекулы обеспечивают непрерывную связь через века. Чем больше мы анализируем эту связь, тем больше узнаем о родстве между всеми живыми организмами.

Публикация статьи Цукеркандля и Полинга в юбилейном номере журнала в начале 1960-х годов положила начало новому направлению в изучении истории с помощью молекулярных методов. Но реакция научного сообщества на эту статью не позволяла предугадать ее значение в будущем. «Систематики ее ненавидели. Биохимики считали бесполезной», — вспоминал Цукеркандль через 50 лет после выхода статьи. Систематики, палеонтологи и все, кто анализировал анатомические структуры, с неприязнью отнеслись к новой идее. Эти области исследований теряли монополию в изучении эволюционной истории. Цукеркандль и Полинг показали, что практически любая молекула тела живого существа может рассказать о событиях в прошлом. Палеонтологи предполагали, что статья угрожает их существованию, а биохимикам она казалась бессмысленной. По их мнению, эволюционные исследования были болотом: серьезные ученые изучали структуру белков, болезни и функции организма, а не родство между человеком и лягушкой.

### Молекулярная революция

Между химическими реакциями и научными идеями есть нечто общее: и для того и для другого обычно нужен катализатор. С подачи одного человека на идеях Цукеркандля и Полинга сформировалось целое сообщество ученых, по-новому взглянувших на изучение истории жизни.

В начале 1960-х годов талантливый математик из Новой Зеландии Аллан Вильсон (1934—1991) занялся биологией и пришел работать на биохимический факультет Калифорнийского университета в Беркли. Это было беспокойное время в университетских городках, а в Беркли особенно, и Вильсон стал одним из наиболее активных в политическом плане профессоров университета. Во всем, что он делал, ему нравилась идея разрушения — до такой степени, что для его студентов политические протесты были вариантом лабораторных семинаров.

Работой Вильсона до самой его безвременной кончины в возрасте 56 лет двигал один простой принцип. Он считал, что, если вы не можете разложить сложное явление на составные части, вы это явление не понимаете. Математический талант заставлял его искать простые правила в биологии, а затем придумывать надежные способы их проверки. Он страстно любил выдвигать смелые и предельно простые гипотезы для объяснения сложных событий в истории жизни. А затем пытался дискредитировать собственную гипотезу максимально возможным количеством способов. Если гипотеза выдерживала этот натиск, ее можно было открывать остальному миру. Благодаря такому подходу лаборатория Вильсона сделалась центром притяжения для некоторых самых ярких ученых в Беркли в 1970-х и 1980-х годах. Лаборатория служила интеллектуальным инкубатором для свободомыслящих и активных людей и привлекала талантливых молодых ученых со всего мира — многие из них впоследствии тоже стали научными светилами.

Я попал в Беркли в 1987 году, только-только защитив диссертацию по палеонтологии, когда Вильсон и его команда были на пике своих достижений. Мой мир строился на камнях и окаменелостях, а не на белках и ДНК. Сообщения Вильсона привлекали множество людей со всего университета, и линия фронта между анатомами и молекулярными биологами уже была определена и обрастала окопами. На одном из семинаров я сидел с группой палеонтологов, которые чувствовали себя все более и более неуютно по мере смены слайдов в докладе Вильсона. Ситуация максимально накалилась в тот момент, когда Вильсон представил простое уравнение с тремя переменными, которое, как он утверждал, описывает скорость эволюции разных видов. Увидев это, сосед толкнул меня локтем и саркастически спросил: «Выходит, в это уравнение вмещается вся палеонтология?»

По мнению Вильсона, эволюционная биология созрела для разрушительных изменений. Идея Цукеркандля и Полинга о белках как свидетелях исторического развития отлично вписывалась в его стиль работы: она была проста, и ее можно было проверить на новых данных. У животных много белков, сведения о структуре белков поступали все более регулярно, и если в этих данных был значимый исторический сигнал, Вильсону оставалось найти его и сделать на его основе все возможные выводы.

Вильсон метил высоко. Он хотел понять, насколько близко родство человека и других приматов. Если какой-то вопрос мог вызвать бурю, то именно этот. И поскольку палеонтологические доказательства, относящиеся к этой части эволюционного дерева, встречаются сравнительно редко, молекулярный подход мог оказаться особенно ценным.

Вильсон обладал какой-то необыкновенной способностью привлекать студентов, развивать их таланты и помогать раскрыться. После окончания обучения в одном из колледжей Среднего Запада Мэри-Клэр Кинг переехала на Запад, чтобы изучать статистику. Прибыв в Калифорнию в середине 1960-х годов, она потеряла интерес к математике и искала новую точку приложения своих интеллектуальных способностей. Курс генетики, который в Беркли читал один из заслуженных профессоров, вызвал у нее интерес к этой области исследований. Занявшись генетикой, она проработала в лаборатории год, но поняла, что не приспособлена для работы руками. Научная карьера выглядела не очень привлекательно, поэтому она на год оставила работу и вместе с Ральфом Нейдером[[9]](#footnote-9) занялась вопросами прав потребителей. Нейдер пригласил ее в Вашингтон, что ускорило бы ее уход из аспирантуры. Кинг как раз обдумывала это предложение, когда начала участвовать в общественных протестах в Беркли. В то время протесты были повсюду, и участие в них дало ей возможность познакомиться с новыми людьми и выдающимися личностями. Одним из них был Аллан Вильсон.

После участия в очередном протесте Вильсон предложил Кинг вернуться в аспирантуру, хотя бы для того, чтобы защитить диссертацию и получить диплом, что помогло бы ей продвинуться в политической сфере. Ее почти сразу увлекла научная работа Вильсона, связанная с анализом данных. Но в лаборатории Вильсона ей представилась и другая возможность преодолеть себя: нужно было выйти из мира чисел и уравнений и научиться работать с кровью, белками и клетками.

В дополнение ко всему Вильсон хотел, чтобы она делала некую сложную экспериментальную работу. После того как Цукеркандль и Полинг выполнили свои первые исследования на белках, исследователи ряда лабораторий пытались установить, какие из ныне живущих человекообразных обезьян являются нашими самыми близкими родственниками и как давно мы с ними разошлись от общего предка. Вильсон и его коллеги считали, что ответ можно получить, собрав максимальное количество данных. Вполне в духе Вильсона, Кинг решила исследовать не только гемоглобин, но и каждый доступный ей белок. Наличие сигналов многих белков означало бы надежный эволюционный сигнал. Кинг и Вильсон получали образцы крови шимпанзе из разных зоопарков и образцы человеческой крови из больниц. Хотя у Кинг не было достаточной сноровки для лабораторной работы, ей пришлось искать выход: кровь шимпанзе сворачивается чрезвычайно быстро, поэтому нужно либо работать с ней очень оперативно, либо найти новые методы. В конце концов она сделала и то и другое.

Кинг решила использовать быстрый метод для выявления различий между белками. Это был упрощенный вариант метода, который десятью годами ранее применял Цукеркандль. Если два белка различаются по аминокислотной последовательности, они различаются и по молекулярной массе. Кроме того, поскольку белки состоят из разных аминокислот, следовательно, они несут на себе разный электрический заряд. В техническом плане, если вы помещаете белки в суспензию из геля и пропускаете электрический ток, белки движутся через гель в соответствии с величиной своего заряда. Похожие белки движутся с одинаковой скоростью, различающиеся белки — по-разному. Такой гель можно сравнить со стадионом с беговыми дорожками, движение по которым определяется электрическим зарядом. Похожие белки за одинаковое время проходят одинаковое расстояние. Чем сильнее белки различаются между собой, тем дальше друг от друга они расположатся на геле.

Кинг начала работать, не будучи уверенной в своих силах. Как назло, еще и Вильсон отбыл в годичный творческий отпуск в Африку, оставив ее почти в одиночестве. Раз в неделю она должна была звонить ему по телефону, чтобы рассказывать о результатах, но фактически она на долгое время осталась без руководителя.

Поначалу дела шли не очень хорошо. Кинг научилась выделять белки человека и шимпанзе и наносить их на гель. Она включала ток, но почти во всех парах белки человека и шимпанзе продвигались практически на одно и то же расстояние. Она не видела значительных различий между белками человека и шимпанзе. Правильно ли она проводила выделение? Правильно ли она разделяла белки на геле? Надежды на научный прорыв улетучивались.

Во время регулярных обсуждений по телефону Кинг докладывала о своих результатах Вильсону, который обычно вдавался в технические детали, как если бы был в Беркли. Но как он ни критиковал ее работу, результаты получались все те же. Последовательности белков человека и шимпанзе были почти идентичными. И это касалось не какого-то одного белка, таких белков обнаружилось более сорока. На самом деле это не было бессмыслицей: Кинг выяснила нечто чрезвычайно важное в отношении генов, белков и человеческой эволюции.

Кинг сравнила белки шимпанзе и человека с белками других млекопитающих. И тут важность ее результатов стала очевидной. Человек и шимпанзе в генетическом плане ближе, чем два вида мышей между собой. Почти идентичные виды фруктовых мух генетически различаются сильнее, чем человек и шимпанзе. На уровне генов и белков человек и шимпанзе — практически одно и то же.

Гели Кинг продемонстрировали величайший парадокс. Анатомические отличия человека от шимпанзе (более крупный мозг, прямохождение, пропорции лица, черепа и конечностей) не связаны с различием белков или кодирующих их генов. Но если белки и ДНК, на основании которой они синтезируются, так похожи, с чем же связаны различия? Кинг и Вильсон имели некоторые подозрения, но у них не было технической возможности их проверить.

Более поздние данные подтвердили результаты Кинг и Вильсона. Из сравнения геномов человека и шимпанзе становится ясно, что их сходство составляет от 95 до 98 %.

Дальнейшие открытия были сделаны не руками студентки и ее научного руководителя, работавших в одиночку. Для получения новых результатов нужна была большая наука, такая, о которой докладывают президенты и премьер-министры.

### Геномы без генов

В тот момент, когда президент США Билл Клинтон и премьер-министр Великобритании Тони Блэр проводили пресс-конференцию при участии руководителей двух конкурирующих групп, занимавшихся секвенированием генома человека (общественной организации под руководством Фрэнсиса Коллинза и частной компании Крейга Бентера), последовательность генома была известна лишь приблизительно. Несмотря на всеобщий энтузиазм, тогда, в 2000 году, еще не были прочитаны очень большие куски генома, и мало что было известно о том, какие части важны для здоровья и развития человека.

Первичные результаты проекта «Геном человека» в меньшей степени касались последовательности генома, чем разработки технологии его анализа. Соревнование за победу в секвенировании генома человека вызвало невероятный технологический подъем, продолжающийся до сих пор. Как известно, в 1965 году Гордон Мур[[10]](#footnote-10) предсказал, что мощность микропроцессоров каждые два года будет увеличиваться вдвое. Мы ощущаем результаты этого роста при каждой покупке электронного устройства: компьютеры и телефоны от года к году становятся мощнее и дешевле. Геномные технологии развиваются с точно такой же скоростью. На выполнение проекта «Геном человека» ушло более десяти лет, было затрачено свыше 3,8 миллиарда долларов и потребовалось множество аппаратуры. Сегодня существуют специальные аппараты для секвенирования, и уже появились портативные секвенаторы.

После картирования человеческого генома ежегодно стали публиковаться последовательности геномов других видов. Теперь скорость появления информации о новых геномах ограничивается только возможностями научных журналов, которые ее публикуют. Были выполнены проекты по секвенированию геномов мыши, лилии, лягушки — абсолютно всего, от вирусов до приматов. Поначалу публикация результатов каждого геномного проекта становилась сенсацией; такие публикации появлялись в лучших журналах и сопровождались сообщениями в прессе. Сегодня публикации о последовательностях новых геномов практически не привлекают внимания, если только не имеют отношения к важным биологическим или медицинским проблемам.

Но хотя престиж геномных статей упал, сами статьи продолжают оставаться золотой жилой, которая привела бы в восторг Эмиля Цукеркандля, Лайнуса Полинга и Аллана Вильсона. Зная последовательности геномов мух, мышей и людей, мы можем искать в них ответы на важнейшие вопросы о жизни: каким родством связаны между собой разные виды и что отличает один вид от другого.

Каждый из нас состоит из триллионов клеток — клеток мышц, нервов, скелета и сотен других видов клеток, которые действуют совместно и связаны и организованы единственно правильным образом. А плоский червь *Caenorhabitis elegans* состоит всего из 956 клеток. Если это вас не удивляет, подумайте вот о чем: несмотря на разительное различие в количестве клеток тела и сложности устройства органов и частей тела, люди и черви имеют одинаковое количество генов — около 20 тысяч. И не только черви. Мухи тоже имеют столько же генов, сколько и мы. Но животные далеко не чемпионы по сравнению с некоторыми растениями, такими как рис, соя, кукуруза или маниока, в геноме которых содержится почти вдвое больше генов. Таким образом, эволюция сложных новых органов и тканей, а также сложного поведения в мире животных не связана с увеличением числа генов.

Еще более странным оказалось строение геномов. Вспомните мантру: гены — это последовательности оснований, которые кодируют последовательности аминокислот, а из этих аминокислот складываются белки. По сути, гены представляют собой молекулярную матрицу для синтеза белков. Когда публикуется последовательность какого-то гена, авторов просят открыть доступ к данным для всех желающих, поместив их в государственную компьютерную базу данных. За десятилетия работы с генами в базах данных накопились последовательности тысяч генов из тысяч видов организмов. Теперь вы можете сесть за компьютер, набрать последовательность и увидеть, какому гену из какого организма она соответствует. И если сравнить какой-то геном с генами из баз данных и найти совпадения, можно понять, какие гены в этом геноме содержатся. При анализе всех геномов, прочитанных за два последних десятилетия, выяснилось одно обстоятельство, которое нельзя не заметить: в геномах мало генов. Гены — это та часть генома, в которой закодированы белки, но большая часть генома, по-видимому, не связана с синтезом белков. Последовательности генов, кодирующие белки, составляют менее 2 % ДНК человеческого генома. Таким образом, оставшиеся 98 % ДНК не содержат генов.

Гены — лишь островки в море ДНК. И за редкими исключениями такая картина наблюдается у всех видов от червя до мыши. Но если основная часть генома не содержит генов, кодирующих белки, зачем она нужна?

### Помощь бактерий

После участия во французском движении Сопротивления во время Второй мировой войны французские биологи Франсуа Жакоб (1920—2013) и Жак Моно (1910—1976) начали изучать бактерий, чтобы понять, как они расщепляют сахара. Вряд ли можно найти другую тематику, которая казалась бы более отвлеченной и в меньшей степени связанной с физиологией человека.

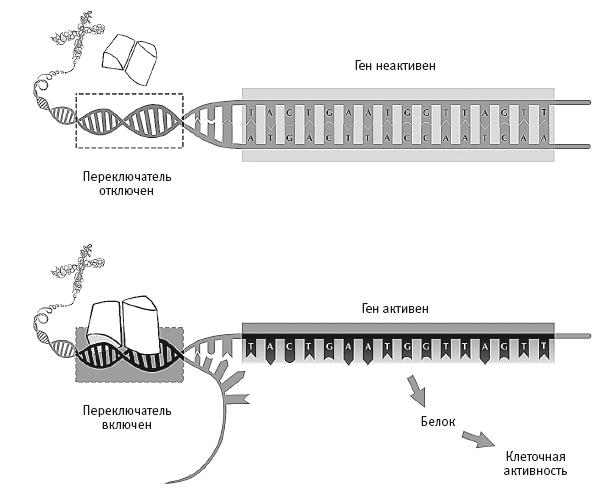
Жакоб и Моно показали, что распространенная бактерия *Escherichia coli* может расщеплять два вида сахаров — глюкозу и лактозу. Бактериальный геном достаточно прост. Длинные последовательности ДНК содержат гены, в которых записана необходимая информация для синтеза белков, расщепляющих каждый из двух сахаров. Если в среде много глюкозы и мало лактозы, геном производит белки, расщепляющие глюкозу. В обратной ситуации синтезируется белок, расщепляющий лактозу. Хотя эта картина кажется простой и очевидной, тем не менее она стала основанием для революции в биологии.

Ученые обнаружили в бактериальном геноме две составляющие. Во-первых, есть гены, содержащие информацию о структуре двух белков, расщепляющих два вида сахаров. Это последовательности букв А, Т, G и С, которые транслируются в последовательности аминокислот в молекуле каждого белка. На концах этих последовательностей есть другие короткие последовательности букв А, Т, G и С, которые ничего не кодируют. Когда с этими фрагментами ДНК связывается другая молекула, происходит включение или выключение гена. Это второй компонент генома. Эти короткие фрагменты ДНК можно назвать молекулярными переключателями, которые контролируют активацию гена и запуск синтеза белка. В геноме бактерий гены и переключатели, контролирующие их активность, находятся в непосредственной близости друг от друга. В зависимости от того, какой сахар присутствует в среде, происходит молекулярная реакция, контролирующая включение того или иного гена и синтез соответствующего белка.

Жакоб и Моно выяснили, что бактериальный геном — это биологический механизм, обеспечивающий синтез белков в правильном месте и в правильное время. Работа этого механизма основана на двух компонентах — генах, кодирующих белки, и переключателях, определяющих место и время активации этих генов. За данную работу в 1965 году трое ученых были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине[[11]](#footnote-11).

За годы, прошедшие после награждения Жакоба и Моно Нобелевской премией, было показано, что такая двухуровневая организация процесса синтеза белка является общим правилом для геномов всех организмов. Животные, растения и грибы тоже имеют гены, кодирующие белки, и молекулярные переключатели, включающие и выключающие эти гены.

Это открытие помогает понять, что же определяет различия между клетками, тканями и органами. Тело человека — высокоорганизованный комплекс, состоящий из четырех триллионов клеток двухсот разных видов, объединенных в ткани, такие как кости, головной мозг, печень и скелет. Хрящевые ткани состоят из клеток, производящих коллаген, протеогликаны и другие компоненты, которые в сочетании с водой и минеральными компонентами обеспечивают хрящам гибкость и прочность. В нервных клетках образуется совсем не такое сочетание белков, как в клетках хрящевой, мышечной или костной ткани.



При включении генетического переключателя, которое обычно происходит в результате присоединения белков, активируется соответствующий ген, и начинается синтез белка

Вот в чем заключается сложность: все клетки тела содержат одну и ту же последовательность ДНК оплодотворенной яйцеклетки, из которой они произошли. ДНК в нервных клетках идентична ДНК в клетках хрящевой, мышечной или костной ткани. Во всех клетках тела содержится один и тот же набор генов. Но если во всех клетках содержатся одинаковые гены, следовательно, различия между разными клетками определяются тем, какие гены в этих клетках активно производят белки. Переключатели такого типа, какие были открыты Жакобом и Моно, стали ключевым элементом в понимании того, как геном создает разные клетки, ткани и тела.

Если геном — это рецепт, тогда гены — ингредиенты, а переключатели — инструкции, определяющие тип ингредиентов и порядок их добавления. Поскольку только 2 % генома соответствует генам белков, оставшиеся 98 % несут в себе информацию относительно того, какие гены и в какой момент должны проявлять активность.

Но как на основе инструкций генома формируется тело? И как происходят изменения генома, приводящие к образованию новых видов в истории жизни? В период работы над проектом «Геном человека» никто еще не подозревал, что небольшое количество генов и их разреженность в геноме — это лишь вершина айсберга.

### Пальцы указывают путь

Когда-то моряки думали, что кошки с шестью пальцами приносят кораблю удачу. Считалось, что кошки с широкими лапами лучше ловят мышей, поскольку лучше держат равновесие в море. Капитан Стэнли Декстер разводил таких кошек и подарил одного котенка своему другу Эрнесту Хемингуэю, который в то время жил в Ки-Уэсте. Этот котенок Снежок стал родоначальником целой линии шестипалых котов, до сих пор живущих в доме Хемингуэя. Но эти кошки не только привлекают туристов; они сыграли роль в формировании новой концепции функционирования генома.

У людей тоже иногда бывают лишние пальцы. В среднем один человек из тысячи родится с дополнительным пальцем на руке или на ноге. В 2010 году в Индии родился мальчик с 34 пальцами. Лишние пальцы могут появляться со стороны большого пальца, со стороны мизинца или в результате расщепления промежуточных пальцев в форме вилки. Дополнительные пальцы со стороны большого пальца (так называемая преаксиальная полидактилия) особенно значимы в биологическом плане.



Кошки с полидактилией («кошки Хемингуэя») имеют широкие лапы с шестью или большим числом пальцев

В 1960-х годах ученые, работавшие с куриными эмбрионами, пытались понять, как в процессе эмбрионального развития образуются ноги и крылья. Конечности зарождаются на теле эмбриона в виде крохотных выростов, напоминающих тоненькие трубочки. За несколько дней (точное время разнится у разных видов) они увеличиваются, в них начинают формироваться кости, и удлиняющийся конец начинает походить на широкое весло. На этой расширенной поверхности постепенно формируются лодыжки, кисти и пальцы.

Ученые обнаружили, что путем удаления или перемещения клеток в области «весла» можно изменять число формирующихся пальцев. Если удалить крохотный кусочек ткани с растущего конца, развитие конечности останавливается. Когда это делали на ранних этапах развития, на конечности у эмбриона было меньше пальцев или их не было совсем. Когда это делали чуть позже, у эмбриона могло не хватать всего одного пальца. Все зависит от того, на какой стадии развития проводить эксперимент: удаление ткани на ранней стадии оказывает более заметное влияние на развитие эмбриона, чем вмешательство на поздней стадии.

Джон Сондерс и Мэри Гэсслинг из Университета Висконсина по неизвестным теперь уже причинам удалили крохотный участок ткани от основания растущего зачатка конечности. Этот фрагмент ткани не имел никаких опознавательных признаков, ничего выдающегося. Он расположен в той части «весла», из которой в конечном итоге развиваются мизинцы. Исследователи извлекли кусочек ткани длиной менее миллиметра и пересадили его на противоположную сторону в основании «весла», туда, где развивается большой палец. Запаяв эмбрион в скорлупе, они ждали окончания его развития.

Появившийся цыпленок выглядел неожиданно. Он был таким же, как все цыплята, — с клювом, перьями и крыльями. Но его крылья, в отличие от нормальных крыльев с тремя удлиненными пальцами, имели по шесть пальцев. Что-то внутри этого крохотного комочка клеток содержало инструкции для развития пальцев.

Вскоре аналогичные эксперименты начались и в других лабораториях. В 1970-х годах британские исследователи поместили крохотные кусочки фольги между этим участком ткани и остальной частью зачатка конечности. В результате на крыльях получилось меньше пальцев, чем обычно. Фольга служила барьером между фрагментом ткани и другими клетками. Напрашивался вывод, что какое-то вещество, выделяющееся из этой группы клеток, проходит через растущую конечность и активизирует рост пальцев. Когда фольга предотвращает диффузию, образуется меньше пальцев, а когда барьер устанавливают в другой части конечности, образуется больше пальцев. Но какое вещество выделяют клетки?

В начале 1990-х годов три лаборатории независимо друг от друга использовали новые методы для выделения этого белка и соответствующего гена. В процессе эмбрионального развития на основании гена синтезируется белок, который проходит через «весельную» часть зачатка конечности. Как обнаружили ученые, по мере продвижения он сообщает группам клеток, какие пальцы они должны формировать. Там, где концентрация белка высокая, образуется пятый палец — мизинец. Там, где она низкая, образуется первый (большой) палец. Там, где концентрация белка промежуточная, образуются промежуточные пальцы. В одной из исследовательских групп этот ген назвали *Sonic hedgehog,* намекая на уже известный ген *hedgehog* из других видов животных и популярную видеоигру про ежика Соника.

Но что заставляет ген производить больше или меньше пальцев? Может быть, у гена *Sonic hedgehog* есть переключатели, которые влияют на развитие пальцев? Ответ на этот вопрос дал бы ключ к пониманию того, как на основании генов формируется тело и как оно эволюционирует.

Как многие важные моменты в жизни и в науке, эта история началась со случайности.

В конце 1990-х годов группа генетиков из Лондона встраивала фрагменты ДНК в геном мыши, чтобы изучать формирование головного мозга. Эти фрагменты были частью маленького молекулярного аппарата, который исследователи сконструировали для того, чтобы он прикреплялся к ДНК и служил маркером ее активности. В подобных экспериментах часто что-то идет не так, как задумано. Фрагмент может угодить в любой участок генома. Если он оказывается в биологически важной части генома, может появиться мутант. Именно это и произошло в эксперименте: у некоторых мышей с встроенными фрагментами ДНК был нормальный мозг, но деформированные пальцы передних и задних лап. Одна из мышей имела дополнительные пальцы и очень широкие лапы, напоминавшие лапы кошек Хемингуэя. Исследователям удалось вывести линию таких мутантных мышей и, как принято, им было дано имя. Их назвали *Sasquatch,* «снежный человек», в честь большеногого существа из паранормального мира.

Поскольку эти мутанты были бесполезны для изучения головного мозга, исследователи подумали, что они могут пригодиться биологам, изучающим развитие конечностей. И на какой-то научной конференции вывесили постер со своими результатами. Постерные сессии на научных конференциях часто считают чем-то второстепенным, поскольку лучшие результаты представляют в виде докладов. Но в постерных сессиях играет роль социальный аспект, поскольку люди ходят, смотрят и обсуждают науку. Мой личный опыт показывает, что больше научных контактов завязывается после постерных сессий, чем после докладов.

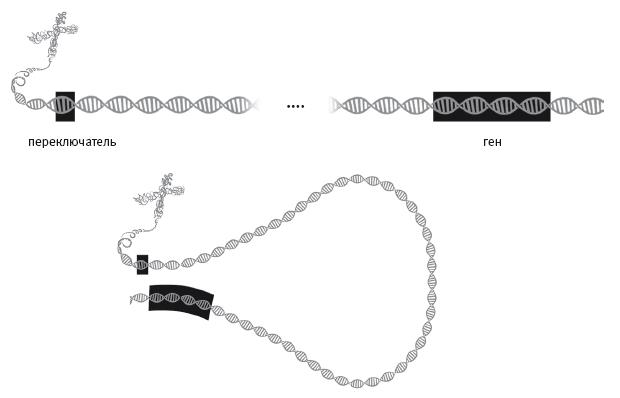
Постер описывал тип полидактилии, который, как известно, возникает в результате мутации *Sonic hedgehog',* дополнительные пальцы со стороны мизинца. Такие мутации происходят по той причине, что *Sonic hedgehog* включается на неправильной стороне конечности. Так что на следующем этапе, совершенно очевидно, надлежало проследить за активностью гена *Sonic* у мутантов, но такой эксперимент на постере отражен не был. Получив мутантов случайным образом, исследователи проанализировали крохотные развивающиеся конечности под микроскопом. Как можно предположить при таком типе полидактилии, активность *Sonic hedgehog* в мутантах оказалась значительно усилена. На основании этих наблюдений была выдвинута гипотеза, что мутант *Sasquatch* получился в результате встраивания фрагмента ДНК внутрь гена *Sonic hedgehog* или в непосредственной близости от него.

Постер привлек к себе внимание не биологов, специализирующихся на конечностях, а известного генетика из Эдинбурга Роберта Хилла, случайно проходившего мимо и заметившего фотографии мутанта *Sasquatch.* С этого момента началась новая исследовательская программа.

Лаборатория Хилла получила известность в связи с изучением генов, участвующих в развитии глаз. В процессе этой работы группа специалистов, среди которых была молодая исследовательница Лора Леттис, создала метод анализа генома для выявления в нем фрагментов ДНК. Поскольку последовательность встроенного в мутантную мышь фрагмента ДНК была известна, нужно было просканировать весь геном и найти, куда он встроился. Леттис только начинала работать и была еще довольно неопытной, но она обладала терпением и необходимым набором навыков.

Для локализации мутации в последовательности ДНК ученые использовали простой трюк. Они присоединяли молекулу красителя к короткой последовательности ДНК, комплементарной вызвавшему мутацию фрагменту. Смысл в том, что эта последовательность находит мутацию, связывается с нужным фрагментом, и *voila —* краситель показывает, где он находится. Поскольку мутация повлияла на активность гена *Sonic hedgehog,* скорее всего, она могла находиться в одном из двух мест — либо в самом гене, либо в непосредственно прилегающей к нему контрольной области, такой же, как Жакоб и Моно открыли в клетках бактерий.

Выяснилось, что ген *Sonic hedgehog* затронут не был. В этой области краситель не давал сигнала. В чем бы ни заключалась причина изменения активности *Sonic hedgehog* в конечности и полидактилии, это не была мутация самого гена или соответствующего белка. Подобно Жакобу и Моно, исследователи предположили, что был задет один из прилежащих к гену контрольных регионов. Они провели анализ и убедились, что и в этой зоне все совершенно нормально. Но если ни ген, ни прилежащие переключатели не были повреждены, что же в таком случае вызывало мутацию?



Некоторые генетические переключатели расположены очень далеко от генов, которые они контролируют. ДНК всегда образует петли и складки и изгибается, чтобы закрыться и открыться и привести переключатели в непосредственный контакт с их генами, чтобы с них мог считываться белок

Любой человек, пытавшийся разыскать улетевшую в ветреный день самодельную ракету, знает, что можно потратить уйму времени на поиски в непосредственной близости от старта, тогда как искать нужно вдалеке. Хилл, Леттис и другие исследователи начали прочесывать весь геном, пока наконец не обнаружили сигнал. Фрагмент встроился почти в миллионе оснований от последовательности гена *Sonic hedgehog.* Иными словами, между местом мутации и геном *Sonic* было гигантское расстояние. Подозревая, что это ошибка, исследователи повторили эксперимент и вновь проанализировали результаты. Но что бы они ни делали, результаты оставались такими же. Маленький участок ДНК на расстоянии миллиона оснований от гена каким-то образом контролировал его активность. Представьте себе, что выключатель от лампы в комнате в Филадельфии находится на стене гаража в пригороде Бостона.

Может ли быть, что изменения в этом отдаленном участке стали причиной появления дополнительных пальцев? Исследователи нашли столько людей и кошек с шестью пальцами, сколько смогли (пациентов с полидактилией из Голландии, мальчика из Японии и даже кошек Хемингуэя), и проанализировали их ДНК. И в каждом случае они обнаружили небольшую мутацию в этом самом участке, отстоящем на миллион оснований от гена *Sonic hedgehog.* Каким-то образом небольшая мутация в другой части генома вызывала изменение активности *Sonic,* активизируя его действие во всей конечности, что приводило к появлению дополнительных пальцев рук и ног.

Определив последовательность букв А, Т, С и G в этом участке, ученые обнаружили, что она весьма специфическая. Длина участка составляет около полутора тысяч оснований, и его последовательности сопоставимы у разных организмов. У людей и у мышей он располагается в одном и том же месте — примерно в миллионе оснований от гена. То же самое наблюдается у лягушек, ящериц и птиц. Эта последовательность есть у всех существ с конечностями и даже у рыб. Она есть у лосося, есть у акулы. Все существа, у которых ген *Sonic hedgehog* задействован в развитии конечностей, будь то ноги или плавники, имеют такой контрольный участок на расстоянии почти миллиона оснований от гена. Через этот странный пример организации генома природа сообщала исследователям нечто важное.

### Меняем рецепты

На первый взгляд удивительно, что кошки и люди с полидактилией вообще родятся живыми. В процессе эмбрионального развития ген *Sonic hedgehog* контролирует не только рост конечностей. Этот важный регуляторный ген контролирует развитие сердца, спинного и головного мозга, а также половых органов. Его можно сравнить с универсальным инструментом, который используется для формирования многих органов и тканей. Поэтому мутация *Sonic hedgehog* должна была бы затрагивать все структуры, в которых он проявляет активность: у мутантов, среди прочего, наблюдались бы повреждения спинного мозга, сердца, конечностей, лица и половых органов. Так какое же существо может родиться в случае мутации этого гена? Поскольку мутация *Sonic hedgehog* приводит к деформации множества тканей, ответ на этот вопрос кажется очевидным: мертвое.

Однако механизм контроля активности *Sonic hedgehog* в процессе развития позволяет избежать такого исхода. Каким образом? Мутации в участке ДНК, ответственном за регуляцию развития конечностей, затрагивают только конечности. Вот почему люди с полидактилией, вызванной этой мутацией *Sonic hedgehog,* имеют нормальное сердце, спинной мозг и другие структуры: переключатель, контролирующий активность гена, специфичен для каждой конкретной ткани, и другие ткани не затрагиваются.

Представьте себе дом с множеством комнат, в каждой из которых есть своя независимая батарея. Изменение температуры котла в бойлерной повлияет на температуру во всех комнатах, но поворот ручки термостата в одной комнате повлияет только на температуру в этом конкретном помещении. Такая же ситуация наблюдается в отношении генов и их регуляторных последовательностей. Как изменение температуры котла повлияет на температуру во всем доме, так изменение гена и кодируемого им белка может повлиять на все тело. Общее изменение привело бы к катастрофе и тупиковым ветвям эволюции. Но в каждой ткани есть собственная регуляторная последовательность, и поэтому, как переключение терморегулятора в отдельной комнате, изменения в одном органе не вызывают изменений в других. Такие мутанты жизнеспособны, и эволюция может продолжаться.

В эволюционных превращениях могут играть роль два типа изменений генома. Во-первых, при изменении генов могут возникать новые белки. Из-за мутации в последовательности оснований А, Т, G и С может меняться аминокислотная последовательность белка. Если мутация ДНК приводит к замене аминокислоты, может получиться новый белок. Это происходило со многими важными генами и белками организма, такими как гены гемоглобина, которые изучали Цукеркандль и Полинг. Важно понять, что подобное изменение способно затронуть все отделы организма, в которых синтезируется данный белок.

Во-вторых, изменения в геноме могут коснуться переключателей, контролирующих активность генов. После публикации работы Боба Хилла сотрудники лаборатории в Беркли попытались понять, участвовал ли переключатель гена *Sonic hedgehog* в эволюции конечностей. Они начали со змей — по той причине, что у них вовсе нет ног. Когда из генома змеи вырезали участок, содержащий этот переключатель, и встроили его в геном мыши, в конечностях мыши перестали формироваться пальцы. Со временем стало понятно, что у змей произошли мутации этого переключателя, в результате чего у них исчезли конечности. У змей совершенно нормальный белок *Sonic hedgehog,* поскольку у них нормальное сердце, спинной мозг и головной мозг. Изменение переключателя, действующего в конечностях, привело к изменению активности гена только в конечностях.

Этот генетический трюк позволяет понять общие механизмы революций в эволюции. Как показывают результаты исследований последних полутора десятков лет, оказывается, за эволюцией таких разнообразных органов и признаков позвоночных и беспозвоночных животных, как череп, конечности, плавники, крылья, форма тела червей и многое другое, стоят изменения переключателей, контролирующих активность генов. Постепенно выясняется, что эволюционные преобразования в меньшей степени связаны с изменением самих генов, чем с изменением времени и места их активности в процессе развития.

Генетик из Стэнфордского университета Дэвид Кингсли почти двадцать лет изучал трехиглых колюшек — мелких рыб, обитающих в морях и пресных водоемах по всему миру. Колюшки бывают очень разными: у одних четыре плавника, у других два, кроме того, они различаются окраской и формой тела. Благодаря такому разнообразию колюшки — прекрасная модель, на которой можно изучать, как генетические изменения приводят к отличиям одних рыб от других. Используя геномные технологии, Кингсли смог обнаружить участки ДНК, отвечающие за большинство этих вариаций. Фактически все эти участки — переключатели, контролирующие активность генов. У рыб с двумя плавниками есть ген с очень сильно измененной активностью, который ингибирует активность другого гена, необходимого для формирования хвостового плавника. Кингсли показал, что это изменение связано не с самим геном, а с переключателем, контролирующим его активность. Догадайтесь, что произошло, когда он взял переключатель от рыбы с четырьмя плавниками и встроил его в геном рыбы, имеющей лишь два плавника? Он восстановил хвостовые плавники, произведя мутанта с четырьмя плавниками от родителей с двумя.

Теперь у нас есть технология, позволяющая просканировать весь геном в поисках конкретных генов и их регуляторных последовательностей. Регуляторные последовательности разбросаны повсюду: одни находятся поблизости от генов, другие могут быть далеко, как в случае *Sonic hedgehog.* Активность одних генов находится под влиянием нескольких регуляторных последовательностей, активность других подчиняется лишь одной. Но вне зависимости от того, сколько этих регуляторных последовательностей и где они находятся по отношению к генам, в молекулярном механизме их действия есть определенная элегантность и даже волшебство.

Новые микроскопы, с помощью которых можно разглядеть молекулы ДНК, также позволяют наблюдать, что происходит при включении и выключении генов.

При активации гена на молекулярном уровне разыгрывается подвижная игра. Неактивные участки генома плотной спиралью обернуты вокруг других молекул и упакованы внутри ядра. Эти участки «выключены» и сравнительно инертны. Прежде чем участок ДНК активируется, он должен развернуться и раскрыться, чтобы появилась возможность синтезировать белок.

Но это только первые шаги в хореографической постановке с включением и выключением генов. Чтобы ген стал активным, его переключатель должен прийти во взаимодействие с другими молекулами и связаться с прилежащей к гену областью ДНК. После этого на основе гена начинает синтезироваться белок. Для активации *Sonic hedgehog* его переключателю нужно преодолеть очень большое расстояние. Вот основные фигуры танца, исполняемого при активации гена: участок генома раскрывается, высвобождая ген и его регуляторную последовательность, отдельные части взаимодействуют друг с другом, синтезируется белок. Так происходит синтез всех белков во всех клетках.

Двухметровая последовательность ДНК скручена так, что становится не больше булавочной головки. Только представьте себе, как эта структура открывается и закрывается за микросекунды, извиваясь и закручиваясь таким образом, что каждую секунду происходит активация тысяч генов. От момента зачатия и на всем протяжении нашей жизни гены непрерывно включаются и выключаются. Мы начинаем существование в виде единственной клетки. Со временем число клеток растет, и активируются целые шеренги генов, контролирующих поведение клеток и формирование тканей и органов нашего тела. Когда я пишу книгу, а вы ее читаете, происходит активация генов во всех четырех триллионах наших клеток. ДНК обладает возможностями мощнейшего суперкомпьютера. С помощью заключенного в ней кода и распределенных в геноме регуляторных участков на основе сравнительно небольшого набора из 20 тысяч генов создаются сложные тела червей, мух и людей и поддерживаются их жизненные функции. Эволюция всех организмов на Земле основана на изменениях этого невероятно сложного и подвижного механизма. Наша постоянно закручивающаяся, раскручивающаяся и разворачивающаяся ДНК — мастер акробатических номеров и дирижер развития и эволюции.

Эта новая наука связана с историей Мэри-Клэр Кинг, которая 40 лет назад боролась за то, чтобы найти различия между белками человека и шимпанзе. Они с Алланом Вильсоном предсказали роль генетических переключателей в заголовке вышедшей в 1975 году статьи «Двухуровневая эволюция человека и шимпанзе». Один уровень — это гены, второй — механизм контроля времени и места активации генов. Главные различия между человеком и шимпанзе заключаются не в структуре генов и белков, а в переключателях, которые регулируют их работу в процессе развития. В таком аспекте пропасть между столь разными существами, как человек и шимпанзе или черви и рыбы, на генетическом уровне становится менее существенной. Если какой-то белок контролирует временные рамки или характер процесса эмбрионального развития, изменение времени и места активности этого белка может в значительной степени сказаться на строении тела взрослой особи.

Изменения переключателей, контролирующих активность генов, влияют на развитие эмбрионов и эволюцию бесконечным числом способов. Например, если белки, контролирующие развитие головного мозга, активны дольше или в разных местах, это может приводить к развитию более крупного и более сложного мозга. Настройка активности генов может приводить к появлению совершенно новых типов клеток, тканей и, как мы увидим далее, новых типов тел.

## Глава 4

## Прекрасные монстры

В рассуждениях об устройстве природы монстры занимали важное место. В додарвиновскую эпоху слово «монстр» имело почти технический смысл. Натурфилософы и анатомы даже изобрели классификацию для описания двухголовых коз, многоногих лягушек и сросшихся близнецов. В XVI веке многие думали, что эти деформации являются результатом избытка семени в момент зачатия или плодом беспокойных мыслей беременной женщины.

Предвестницей новой науки в XVIII веке стала идея немецкого анатома Самуэля Томаса Земмеринга (1755—1830), предположившего, что монстры — это результат нарушения нормального процесса развития, а не продукт действия загадочных сил. Выражаясь его языком, они возникали из-за «поломки генерирующей силы». На титульном листе монографии на эту тему, выпущенной в 1791 году, изображены двухголовые люди: мертворожденные дети с двумя полностью сформированными головами, отходящими от одной шеи, и другие с одной головой, но двумя лицами. По его мнению, это были результаты нарушений нормального процесса развития на разных стадиях. Две головы возникали, если нарушение происходило на более ранней стадии развития, а двойные лица — при нарушении на более поздней стадии.

Через несколько десятков лет Жоффруа Сент-Илер предположил, что *монстры* (он часто употреблял это слово) отражают скрытую возможность превращения одних существ в других. После участия в научной экспедиции Наполеона в Египет и обнаружения двоякодышащей рыбы (см. главу 1) Сент-Илер пытался вызвать мутацию куриных эмбрионов при помощи различных химических веществ, которые нарушают их развитие. Он считал, что, если обработать развивающийся эмбрион подходящим снадобьем, удастся превратить одно существо в другое. Исходя из ранних представлений, что в процессе нормального эмбрионального развития куры проходят через стадию рыбы, Сент-Илер на протяжении десятков лет пытался вывести рыб из куриных яиц. Попытки не увенчались успехом, но его сын Исидор подхватил дело отца и написал трехтомный трактат о врожденных аномалиях, который до сих пор имеет ценность. Исидор разработал таксономию врожденных аномалий, классифицируя их по типу, затронутому органу и степени нарушения. Например, он изучал сросшихся близнецов и классифицировал их в соответствии с количеством общих органов и степенью взаимной зависимости анатомических систем. Эта работа стала основой для более поздних исследований, в которых ученые пытались установить биологические (а не сверхъестественные) причины появления аномалий.

Публикация книги Дарвина «О происхождении видов» изменила подход к изучению аномалий развития. По мнению Дарвина, двигателем эволюции служит естественный отбор, а различия между индивидуумами — топливо для этого двигателя. Если представители какого-то вида различаются по форме и функции признаков, а некоторые из этих признаков повышают успешность соответствующих индивидуумов в конкретных условиях, со временем такие индивидуумы и такие признаки распространятся. Если же признак является недостатком, со временем он исчезнет. Различия между индивидуумами — основа эволюции. Если бы все особи в популяции были абсолютно одинаковыми, не было бы эволюции за счет естественного отбора. Различия между индивидуумами — исходный материал для эволюции за счет естественного отбора; чем больше вариаций, тем быстрее может происходить эволюция. И только при обилии вариаций, включая те, что обнаружены при изучении монстров, естественный отбор со временем может приводить к значительным изменениям.

Одним из подвижников в деле изучения вариаций после Дарвина был Уильям Бейтсон (1861—1926). Бейтсон, как и Дарвин, всю жизнь интересовался естественной историей. Когда его спросили, кем он мечтал стать в юности, он ответил, что хотел быть натуралистом, но если бы оказался недостаточно хорош для этого дела, то стал бы врачом. Бейтсон поступил в Кембриджский университет в 1978 году и был ничем не примечательным студентом. Но книга Дарвина «О происхождении видов» оказала на юного Бейтсона чрезвычайно сильное влияние. Ему захотелось узнать, как действует естественный отбор. По его мнению, ответ следовало искать через понимание межвидовых различий: за счет каких механизмов разные организмы выглядят по-разному? При чтении труда Грегора Менделя, установившего принципы наследования у гороха, Бейтсона посетило озарение: основу эволюции составляют вариации, передаваемые от одного поколения другому. Он перевел работу Менделя на английский язык и придумал слово «генетика» — производное от греческого слова «генезис», означающего происхождение.

Бейтсон, как до него Жоффруа Сент-Илер, принялся классифицировать различия между особями и видами. Но у Бейтсона было одно преимущество. Он был вооружен новыми идеями, возникавшими в развивающейся области генетики, и искал пути, по которым различия между особями могут влиять на процесс эволюции.

Этой работе Бейтсон посвятил почти десять лет и в 1894 году опубликовал монументальный труд «Материалы по изучению вариаций». Книга описывает варианты различий между организмами, поиски общих правил возникновения различий и, в конечном итоге, пути эволюции. Описав так много видов, как только смог, Бейтсон предложил два способа определения различий. Один тип различий заключается в величине или степени выраженности органов, образующих непрерывный спектр от малого до большого размера. Например, в популяциях мышей проявляются различия в длине конечностей, хвостов и величине других органов. Этот тип вариаций можно легко описать на количественном уровне, определяя длину, ширину или объем структуры. Другой тип более серьезный и заключается в наличии или отсутствии структуры. Примером может служить полидактилия кошек Хемингуэя. У нормальных особей на лапах пять пальцев, а у животных с полидактилией их шесть или больше. Такие кошки отличаются от обычных количеством пальцев, а не, скажем, длиной их костей. Это качественное отличие, а не отличие по степени выраженности или размеру.

Поиск организмов с дополнительными органами захватил Бейтсона. Его привлекали причуды природы в виде дополнительных органов или необычного расположения органов, например пчелы с ногами на месте антенн, люди с лишними ребрами или мужчины с дополнительными сосками[[12]](#footnote-12). Складывалось впечатление, будто органы отрезаны и приклеены на новое место. Полностью сформированный орган получал вторую копию или перемещался в другое место на теле. Эти монстры несли в себе тайну, и ее раскрытие могло помочь в понимании общих правил формирования и эволюции организмов.

Натурфилософы XVI века и более позднего времени были правы в том, что монстры несут в себе какую-то важную информацию о живой природе. Нужно было лишь найти «правильных» монстров и научные методы их изучения.

### Муха

Одно из самых важных решений в истории биологии было принято тогда, когда Томас Хант Морган (1866—1945) решил работать с мухами. Начинал Морган свою научную работу с исследований морских желудей, червей и лягушек, будучи убежден, что внутри их клеток и эмбрионов кроется ключ к разгадке нашей собственной биологии. Выбор объектов не был вызван ни эзотерическими соображениями, ни случайностью: Морган решил экспериментировать с мелкими водными существами, способными восстанавливать части тела после их потери. Например, плоские черви планарии — чемпионы по регенерации: разрежьте их пополам, дайте вырасти, и вы получите двух целых особей. Многие существа, такие как черви, рыбы и земноводные, умеют восстанавливаться после травмы. Нам остается лишь завидовать этим нашим родственникам среди животных; на каком-то этапе эволюции млекопитающие потеряли такую способность.

Морган занялся наукой в такое время, когда многое из того, что теперь мы воспринимаем как должное, было совершенно неизвестно. Чешский монах Грегор Мендель выяснил, что признаки передаются из поколения в поколение, но механизм наследования оставался тайной. Люди научились разглядывать клетки, но никто не знал, что в наследовании какую-то роль играют хромосомы, не говоря уже о существовании ДНК.

В научном подходе Моргана отразился важнейший поворот в восприятии жизни, который ныне направляет практически все биомедицинские исследования: на основные механизмы биологии человека могут пролить свет разные существа — от червей до морских звезд. В работах Моргана подразумевалось, что все существа на планете связаны между собой на самом глубинном уровне.

После нескольких лет экспериментов по регенерации и их описания в вышедшей в 1901 году авторитетной книге «Регенерация» Морган осознал, что для продвижения вперед ему не хватает инструментов. И он занялся поиском новой темы для исследований. В центре всего, от регенерации до анатомии, находится наследование — передача информации от предыдущего поколения следующему. Механизмы, движущие наследованием, могли бы стать ключом к раскрытию многих тайн биологии. Морган был убежден, что для прорыва в генетике нужно существо, которое быстро растет и размножается, имеет небольшой размер и может достигать значительной численности в лабораторных условиях. Идеально было бы найти такой организм, хромосомы которого (уже предполагалось, но еще не было доказано, что в хромосомах содержится генетический материал) были бы видны под микроскопом. Список кандидатов был достаточно длинен, но в нем не было одного существа, которое как раз больше всего хотелось изучать, — человека.

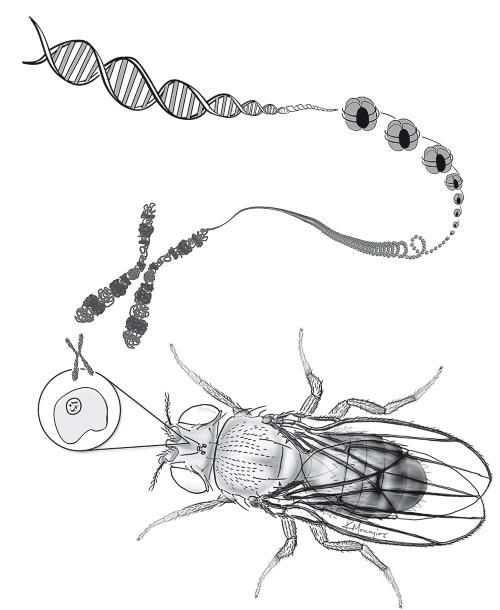
В это же время незнакомый тогда Моргану специалист по систематике насекомых задался аналогичной целью, но продвигался к ней с противоположной стороны. Делом жизни Чарльза У. Вудворта (1865—1940) из Калифорнийского университета в Беркли было изучение скрытых деталей анатомического строения насекомых, а также классификация мух и других насекомых. Благодаря этим исследованиям он стал экспертом по биологии мух и предлагал использовать в качестве экспериментальной модели один конкретный вид, фруктовую муху *Drosophila melanogaster.* Где-то в начале 1900-х годов (точная дата неизвестна) он встретился с биологом из Гарварда Уильямом Э. Каслом (1867—1962) и предложил ему попробовать провести несколько экспериментов на дрозофилах.

Касл, подобно Бейтсону, интересовался механизмами наследования и вариаций. В то время он работал с морскими свинками, желая понять, как параметры тела и окраска передаются из поколения в поколение. Но морские свинки его не удовлетворяли, поскольку самки приносили не более восьми детенышей и беременность у них длилась два месяца. Чтобы анализировать наследование признаков, Каслу приходилось месяцами ждать появления нескольких поколений. Предложение Вудворта поработать с дрозофилами казалось привлекательным; в среднем фруктовые мухи живут от 40 до 50 дней, и за это время самка способна произвести тысячи эмбрионов. Касл понимал, что с мухами за месяц он сможет провести больше экспериментов по наследованию, чем с морскими свинками за несколько лет.

Касл переключился на работу с дрозофилами и разработал методы их разведения и выращивания. В 1903 году он опубликовал статью по результатам экспериментов с мухами, которая оказалась менее значимой в научном плане, чем в плане воздействия на научное сообщество. Другие ученые, включая Моргана, увидели всю прелесть и мощь экспериментов с мухами.

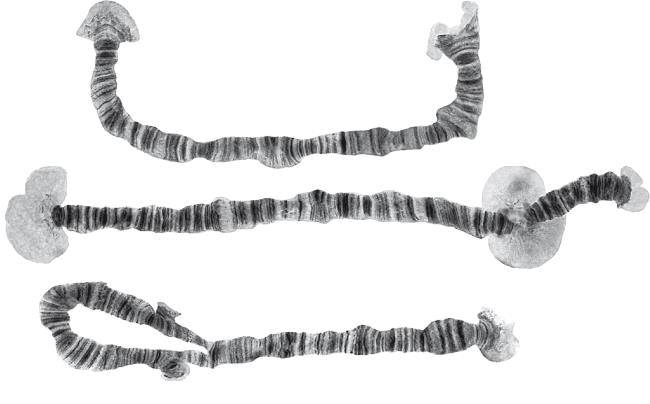
В дрозофилах трудно узнать подходящих кандидатов для совершения революционных открытий. Эти существа длиной три миллиметра живут на гниющих фруктах. Мы часто видим их вблизи помоек; они не кусаются, но досаждают тем, что вьются вокруг. Однако именно то, что делает их неприятными для нас, делает их ценными для науки.

Работа Моргана следовала традиции работы с монстрами, иными словами, заключалась в поиске и изучении мутантов. Мутанты — ключ к пониманию нормального функционирования генов. Мутант без глаз свидетельствует о дефекте одного или нескольких генов, контролирующих формирование глаз. И в этом смысле мутанты — идеальный объект для идентификации генов, задействованных в развитии разных органов. Поскольку мутанты встречаются редко, Моргану нужно было скрещивать тысячи дрозофил для выявления единственного мутанта. Он и его группа разводили сотни колоний размножающихся мух и разглядывали под микроскопом каждое насекомое в поисках каких-либо аномалий.



Гены — это участки ДНК, свернутой и плотно упакованной в виде хромосом, которые находятся в клеточном ядре. Обратите внимание на поперечные полосы на хромосомах (бэндинг хромосом)

Большинство людей об этом не знают, но под микроскопом тело дрозофилы выглядит невероятно сложным. При среднем увеличении на сегментах тела проявляется целый мир щетинок, иголочек и выростов. Группа Моргана изучила все эти детали, так что любое, даже самое маленькое изменение становилось для них предметом анализа в поисках новых мутантных форм. Исследователи проводили долгие часы, склонившись над микроскопами и выискивая мух с любыми необычными признаками: с другой формой крыльев, иным расположением полос или измененными конечностями.



Хромосомы комара *Chieronomus prope pulcher* с белыми и черными полосами

Теперь известно, что гены представляют собой участки ДНК, плотно упакованной в виде хромосом. Хромосомы располагаются в клеточном ядре, и при определенных условиях их можно разглядеть с помощью микроскопа. Морган ничего не знал о ДНК, но мог видеть хромосомы. Они стали его окном в мир генов.

Морган придумал хитроумный способ связывать анатомию мутантов с их генетическим содержимым. Его группа обнаружила, что в слюнных железах дрозофил содержатся гигантские хромосомы. Если извлечь эти хромосомы и обработать их красным красителем, выделенным из лишайника, на хромосомах проявляется череда белых и черных полос — одни узкие, другие широкие. Морган зарисовывал расположение белых и черных полос у нормальных мух и у мутантов. Сравнивая расположение полос, он мог видеть, в каком участке хромосомы имелись различия и где, соответственно, находилось генетическое изменение, ответственное за мутацию.

Дрозофилы питались гниющими бананами, так что в лаборатории Моргана пахло как на помойке — а ведь сотрудникам приходилось часами сидеть за микроскопом. При таких условиях работать в группе Моргана могли только особенные люди, которые, несмотря ни на что, умудрялись сконцентрировать внимание на телах дрозофил, мутантах и полосах на хромосомах. На кону стоял один из главных вопросов о жизни: как информация передается из поколения в поколение?

Поначалу лаборатория Моргана в Колумбийском университете ютилась в тесном помещении, где содержали, размножали и анализировали под микроскопом мух. В этой лаборатории, прозванной «мушиной комнатой», проводили исследования самые знаменитые биологи начала XX века, поскольку Морган привлекал к работе лучшие умы. Проведя 14 лет в Колумбийском университете, в 1928 году Морган переехал вместе со всей лабораторией в Калифорнийский технологический институт, а в 1933-м был удостоен Нобелевской премии.

Один из первых студентов Моргана прославился благодаря своему особому умению работать с дрозофилами. Кэлвин Бриджес (1889—1938) обладал не только наметанным глазом для обнаружения мутантных дрозофил, но и терпением, чтобы часами их выискивать. Бриджес видел едва заметные различия между мухами, которых не видели другие. Он придумал и технические новшества: использование бинокулярного микроскопа расширяло поле зрения и помогло обнаружить, что дрозофилы прекрасно могут питаться агаром. Это позволило произвести в лаборатории значительные изменения: «мушиная комната» больше не пахла гнилыми бананами.



Кэлвин Бриджес и его знаменитая прическа

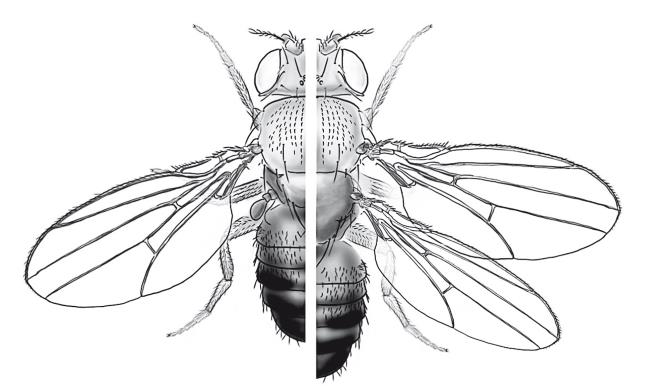
Бриджес, с копной непослушных волос, которые, казалось, опровергали законы физики, был беспокойной душой. Если он не работал в лаборатории, он иногда пропадал на неопределенный срок. Однажды он вынырнул с рисунками придуманного им нового автомобиля. Ходило множество слухов о его амурных приключениях, и Моргану эти дела не нравились. Из-за шумихи вокруг его частной жизни Бриджес не смог получить постоянную работу в Калтехе. Когда он умер, не дожив до 50 лет, в лаборатории поговаривали, что его убили из ревности. Грустно, но реальность была не менее трагична. Не так давно один мой коллега генетик попросил своего брата, окружного прокурора Лос-Анджелеса, отыскать свидетельство о смерти Бриджеса. Бриджес умер от осложнений сифилиса.

Информация о частной жизни Бриджеса не выходила за пределы лаборатории. Его вклад в работу был настолько велик, что Морган разделил денежное вознаграждение, причитавшееся ему как лауреату Нобелевской премии, с семьей безвременно скончавшегося Бриджеса.

Хотя Бриджес был известен способностью находить мутантов с едва заметными отличиями в окраске, форме крыльев или расположении щетинок, одно из его самых известных открытий касалось сравнительно заметного изменения. Проглядеть его не смог бы даже неопытный человек. Название *Bithorax* говорит само за себя: вместо двух грудных сегментов с крыльями эта муха имела четыре. Удвоился большой участок тела, включая крылья.

Бриджес зарисовал тело мухи и описал его строение. А затем сделал то, что делают генетики, когда находят мутантов: он вырастил таких мутантов в лаборатории в Калтехе. И получил колонию мутантов, которую можно поддерживать бесконечно долго.

Бриджес хотел найти участок хромосомы, в котором произошла эта мутация. Используя метод Моргана с окраской хромосом из слюнных желез, он обнаружил участок хромосомы четырехкрылого мутанта с иным расположением полос, чем у нормальных мух. Мутант *Bithorax* появился в результате изменения большого участка хромосомы дрозофилы.



Нормальная дрозофила (слева) и мутант *Bithorax* (справа)

Попытки Моргана и Бриджеса понять появление одного признака у дрозофилы открыли новый мир с новыми задачами и возможностями. Они и другие ученые показали, что различные признаки мух наследуются. От одного поколения к следующему передается какой-то биологический материал, который позволяет развивающемуся эмбриону мухи выращивать крылья в правильном месте. Мутанты Бриджеса показали, что этот материал находится где-то в последовательностях мушиных хромосом. Но что это за материал, который отвечает за построение органов и тел, и как он творит чудеса? Может ли он рассказать нам о том, как создаются тела и как они эволюционировали на протяжении миллионов лет?

### Бусины на нитке

У Эдварда Льюиса (1918—2004) интерес к мухам возник после того, как он увидел рекламное объявление в газете. Льюис родился в Уилкс-Барре в Пенсильвании, был невероятно любознательным и часами просиживал в местной библиотеке. Увидев объявление о фруктовых мухах, он показал его в своем школьном биологическом кружке. В кружке вывели колонию дрозофил, и Льюис начал с ними экспериментировать.

Льюис поступил в Калтех в 1939 году, через год после смерти Бриджеса, чтобы обучиться генетическим методам, разработанным в «мушиной комнате». Это был очень спокойный человек с удивительно регулярным распорядком дня. Раннее утро он проводил в лаборатории, ровно в восемь шел заниматься спортом, потом опять работал в одиночестве, шел на ланч в знаменитый факультетский клуб «Атенеум», затем опять работал, а перед ужином играл на своей любимой флейте. Как Бриджес, он обладал удивительной способностью по многу часов разглядывать дрозофил под микроскопом. Рассказывают, что его любимым временем были тихие вечера в лаборатории после ужина. Для Льюиса поиски и разведение мутантных дрозофил служили чем-то вроде медитации.



Эдвард Льюис со своей флейтой в гостях у друга

Помещение, где Бриджес разработал важные технические новшества, все еще функционировало, там разводили знаменитых мутантов *Bithorax.* Льюис знал об этих мутантах и имел кое-какие идеи относительно их строения. Поскольку карта Бриджеса показывала, что мутация у *Bithorax* охватывает несколько хромосомных полос, Льюис подозревал, что на этом участке может располагаться не один, а несколько генов, ответственных за развитие эмбриона.

Пытаясь найти способ извлечения генетического материала, ответственного за построение дополнительных крыльев, Льюис разработал новую, но весьма трудоемкую методику изучения *Bithorax.* Этой работой он занимался несколько десятков лет, и за десятилетие не опубликовал ни одной статьи, поскольку все свое время посвящал работе с *Bithorax.* Шестистраничная статья, вышедшая в 1978 году, была столь же революционной, сколь непостижимой. Чтобы полностью понять смысл, ее нужно прочесть несколько раз, поскольку в ней содержится множество идей, возникших за годы размеренной жизни с мухами.

Льюис разработал новый мощный метод: он удалял значительный участок хромосомы мухи и смотрел, какой эффект окажет отсутствие этого участка на развитие тела насекомого. А затем последовательно добавлял маленькие фрагменты из удаленного участка и опять смотрел, что происходит с телом. Такой подход позволил ему определить, за что отвечают отдельные фрагменты хромосомы.

Мне это напоминает диету, называемую «чисткой организма», которая периодически входит в моду. Люди несколько дней голодают, а потом постепенно и последовательно вводят в свой рацион отдельные группы продуктов в разных сочетаниях. Полностью отказавшись от еды, а потом на протяжении нескольких дней добавляя, например, только молочные продукты и яйца, можно понять, как яйца, молоко или сыр влияют на энергетическое состояние и настроение. Если после воздержания от еды добавлять продукты в разных сочетаниях, можно наблюдать влияние, например, молочных продуктов и темно-зеленых листовых овощей. Льюис сделал то же самое с большим участком хромосомы мутанта *Bithorax:* сначала он полностью извлек его и получил взрослое животное, чтобы посмотреть на произведенный эффект, а затем встраивал обратно небольшие кусочки по отдельности и в разных сочетаниях в другие эмбрионы, отмечая их роль в формировании тел мух при развитии взрослых особей.

Придуманный Льюисом генетический вариант «копипейста» позволил понять, что *Bithorax* возникает в результате действия не одного гена, а группы из многих генов. Гены на хромосоме сидят рядком, как жемчужины в ожерелье. Льюис подумал, что в эмбрионе эти гены должны работать сообща, но при этом каждый выполняет собственную функцию. Однако самое удивительное заключалось в другом.

Тело мухи от передней до задней части состоит из сегментов: голова, грудь и брюшко. На каждом сегменте есть специфические отростки: антенны и ротовые придатки на голове, крылья на груди и ноги и церки на брюшке[[13]](#footnote-13). Льюис обнаружил, что все гены в хромосомном участке *Bithorax* контролируют развитие разных сегментов тела мухи. Один ген размещает антенны на голове, другой — крылья на груди, а третий — ноги на брюшке. Эти гены отвечают за общую архитектуру тела. Организация тела от передней до задней части запрограммирована на генетическом уровне. К всеобщему удивлению, оказалось, что структура тела, как в зеркале, отражается в положении генов на хромосоме: гены, активные в области головы, находятся на одном конце последовательности, активные в области брюшка — на другом конце, а те, которые участвуют в формировании грудного сегмента, располагаются в середине. Организация тела отражается в активности и структуре генов.

Хотя открытия Льюиса были необычайно интересными, многие биологи полагали, что они касаются только мух. Понятное дело, сегменты тела мух отличаются от частей тела других животных, таких как рыбы, мыши или люди. У мух нет позвоночника, спинного мозга и других структур, имеющихся в телах вроде нашего. А рыбы, мыши и люди не имеют антенн, крыльев и щетинок.

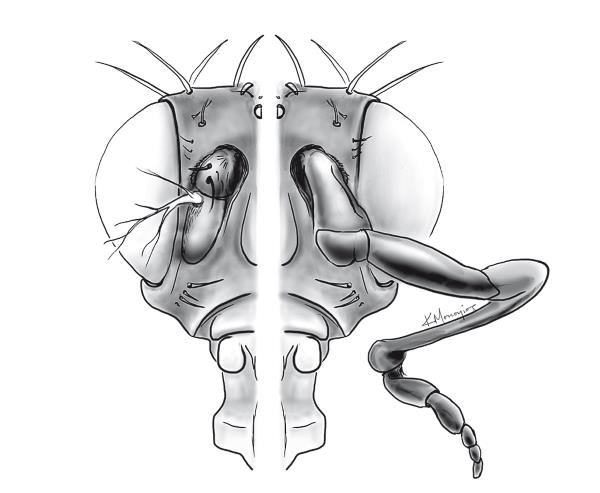
Еще более значительное отличие заключается в процессе развития мух. Большинство животных в процессе развития состоят из миллионов разных клеток, каждая из которых имеет собственное ядро. Эмбрион мухи выглядит как единственная клетка с множеством ядер, похожая на гигантский мешок с генетическим материалом. Если вы собираетесь изучать общие закономерности развития и эволюции животных, трудно вообразить менее подходящее существо, чем муха.

### Паста из монстров

В 1978 году, когда вышла статья Льюиса о *Bithorax,* биология переживала технологическую революцию. Во времена Моргана гены были черным ящиком: Морган и его сотрудники могли сопоставлять влияние генов на формирование тела и их положение на хромосоме, но фактически ничего не было известно о том, как действуют гены, не говоря уже о том, что они представляют собой фрагменты ДНК.

В 1980-х годах, всего через несколько лет после публикации статьи Льюиса, биологи уже научились секвенировать гены и видели, в каком участке тела эти гены активно участвуют в синтезе белка. Майк Ливайн и Билл Макгиннис из лаборатории покойного Вальтера Геринга (1939—2014) в Швейцарии получили возможность работать с мутантными дрозофилами, у которых ноги выходили прямо из головы, из того места, откуда обычно растут антенны. Голова насекомого была развита нормально, если не учитывать растущие из нее ноги. Почти так же, как у дрозофил Бриджеса с дополнительными крыльями или у мутантов Бейтсона с переставленными с места на место органами, у этого мутанта произошло смещение частей тела и имелся специфический дефект головного сегмента.

Используя ДНК-технологию, которую Бриджес не мог бы даже вообразить, Ливайн и Макгиннис сумели выделить ответственный за эту мутацию ген. Затем они синтезировали специфический фрагмент ДНК, чтобы проверить, где этот ген проявляет активность в процессе развития. Вспомните, что там, где гены активны, на их основании синтезируется белок. Для синтеза белка нужна еще промежуточная молекула — РНК. Чтобы найти место, где гены «включены», нужно посмотреть, где образуется РНК. Поэтому исследователи прикрепили краситель к молекуле, которая находит РНК в теле мухи. Если эту конструкцию ввести в развивающийся эмбрион, краситель будет накапливаться в местах активности генов, и его можно обнаружить в теле эмбриона с помощью микроскопа.



Нормальная дрозофила слева и мутантная форма справа.

Этого мутанта назвали *Antennapedia,* поскольку в том месте, где должна быть антенна, у него была нога

Этот ген мутанта *Antennapedia с* растущей из головы ногой в норме был активирован в очень специфическом месте — в голове. Более того, он контролировал формирование растущих из головы органов, будь то антенна или, как в случае мутанта, нога. Возможно, вам это что-то напоминает, поскольку то же самое наблюдал Эдвард Льюис, когда изучал хромосомы мутанта *Bithorax* несколькими годами ранее. Вспомните, что он обнаружил на хромосоме серию расположенных друг за другом генов, специфичных для разных сегментов тела и контролирующих развитие определенных органов. Возможно, этот ген головы был предвестником новых открытий, одним из группы генов, контролирующих развитие всех сегментов тела дрозофилы.

Полученные результаты отсылали Ливайна к статье Льюиса, вышедшей в 1978 году. Он надолго углубился в нее, читая и перечитывая по пятьдесят раз, но, по его словам, по-прежнему «не понимал ее до конца».

Эта статья заставила Ливайна и Макгинниса проверить одно из главных предположений Льюиса — о том, что похожие гены должны располагаться на хромосоме рядом друг с другом. Выделив один ген, они начали проверять, нет ли в непосредственной близости от него каких-нибудь других похожих генов. Метод анализа был довольно грубым: они превращали тела дрозофил в пасту, выделяли оттуда ДНК, помещали смесь ДНК на гель и добавляли свой ген с красителем. Идея заключалась в том, что их ген будет действовать подобно липучке для ловли мух и связываться со всеми генами со сходной последовательностью. А краситель поможет найти и выделить эти гены.

Результат был однозначным: в геноме оказалось много похожих генов. Определяя последовательность каждого из них, Ливайн и Макгиннис установили, что все связавшиеся с красителем гены имеют небольшой почти идентичный участок ДНК. По удивительному совпадению то же самое открытие независимым образом сделал Мэтт Скотт из Университета Индианы.

Теперь, зная последовательности генов, ученые могли применить те же методы в более широком масштабе и посмотреть, в каких частях тела мухи эти гены проявляют активность в процессе развития и где они располагаются на хромосомах. Используя все те же приемы, которые были придуманы в начале работы с мутантами, ученые из разных лабораторий мира обнаружили нечто неожиданно прекрасное: все эти гены располагаются на хромосоме рядком, и каждый из них активируется в конкретном сегменте тела мухи.

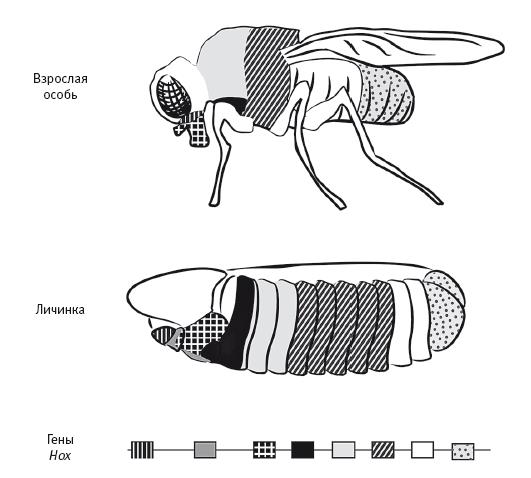
В процессе этой экспериментальной гонки Ливайн беседовал с исследователем из другой лаборатории, и тот заметил, что мухи — не единственные животные с сегментированным строением тела. Тело земляного червя представляет собой трубку, состоящую из сегментов-блоков. Почему бы не посмотреть и на червей? Может быть, их гены тоже соответствуют сегментам тела.

После этого случайного замечания Ливайн и Макгиннис бросились в сад позади здания лаборатории и начали собирать всех противных ползучих существ, каких только смогли найти: червей, мух и разных других насекомых. Выделив из каждого из них ДНК, они стали проверять, нет ли и у них подобной последовательности генов. Такая последовательность нашлась. Но на этом ученые не остановились. Последующие эксперименты показали, что такая последовательность есть в ДНК лягушек, мышей и даже человека.

Дальнейшие исследования на червях, мухах, рыбах и мышах продемонстрировали универсальный принцип строения тел животных. Версии мушиных генов, ответственных за построение тела, обнаруживаются буквально у всех видов, от червей до человека. Все эти гены собраны на хромосоме вместе, как бусины на нитке. И каждый ген, по-видимому, проявляет активность в специфическом сегменте тела — головном, грудном или брюшном. Кроме того, как первым заметил Льюис, положение каждого гена на хромосоме соответствует порядку расположения сегментов от передней до задней части тела.

Статьи об этих генах относились к числу тех, которые повлияли на направление моей работы в области генетики и молекулярной биологии почти четыре десятилетия назад.

В 1995 году Нобелевский комитет признал заслуги Эдварда Льюиса в открытии нового мира в биологии. Принимая награду, Льюис, как обычно, выразился осторожно. В своей Нобелевской речи он сказал, что никакие премии нельзя сравнивать с его первой любовью — «мухами и занятиями наукой».



Гены *Нох,* собранные как бусины на нитке, участвуют в построении сегментов тела и мухи, и мыши

Мир жуков, мух и червей — это сборная солянка существ с разным числом сегментов и разными отходящими от них придатками. Представьте себе лобстера с антеннами на лбу, с большими клешнями, малыми клешнями и ногами. Каждый из этих придатков отходит от определенного сегмента тела. У многоножек от всех сегментов тела отходят одинаковые ноги. Летающие насекомые в некоторых сегментах имеют не ноги, а крылья. В теле человека есть позвонки, ребра и конечности. Теперь, зная о существовании этих генов, ученые начали искать ответ на вопрос, как развивалась и эволюционировала базовая архитектура тел животных.

Кэлвин Бриджес обнаружил участок хромосомы, ответственный за появление дополнительного набора крыльев. Эдвард Льюис показал, что в участке содержится несколько генов, каждый из которых активен в определенной части тела. А Ливайн, Макгиннис и Скотт продемонстрировали древнейшее происхождение этих генов у всех видов животных. Появилось новое поколение ученых, вдохновленных этими идеями и решительно взявшихся за выяснение механизмов работы этих генов.

### Копипейст

Когда мои дети были совсем маленькими и проводили время на пляже Кейп-Кода, они часто находили в песке крохотных животных, по форме напоминающих креветок. Подталкивая их и наблюдая за реакцией, дети прозвали их «прыгунами». Эти существа, которых вообще-то называют бокоплавами, или песчаными блохами, имеют светлоокрашенное тело длиной около сантиметра и обычно живут в прибрежном песке. Если их подтолкнуть, они сжимаются и выпрыгивают вверх на несколько десятков сантиметров. Эта известная всем пляжная разновидность — лишь один из восьми тысяч видов. Все они обладают удивительной способностью перемещаться самыми разными способами: они плавают, роют, подпрыгивают. Для этого у них есть все необходимое, как в швейцарском армейском ноже: большие ноги, маленькие ноги, ноги, повернутые вперед, и ноги, повернутые назад. Их название — амфиподы — имеет греческое происхождение и указывает на наличие ног, повернутых вперед и назад: *amphi* означает «двоякий», *pod —* «нога».

Организовав собственную лабораторию в Чикаго в 1995 году, биолог Нипам Патель пытался найти идеальное животное для изучения функции генов в построении тела. Поскольку амфиподы имеют множество разнообразных ног, он счел их подходящим объектом для изучения генов Льюиса. Несколько лет он провел за исследованием немецких монографий XIX века в поисках лучшего вида амфипод для лабораторной работы. XIX век прославился качеством анатомических иллюстраций и описаний — целые отделы библиотечных комнат посвящены описаниям различных групп животных. Вооружившись знаниями, почерпнутыми из текстов и литографий, Патель разработал план, который превосходным образом совмещался с его давнишним хобби.

Посещение дома Пателя в Чикаго подразумевало осмотр гигантского аквариума с соленой водой, установленного посреди гостиной. Патель был страстным любителем аквариумных животных, и опыт налаживания системы фильтрации для собственного аквариума подсказал ему одну идею. Очень трудно поддерживать систему в чистоте, особенно избавляться от мелких беспозвоночных животных, собирающихся и размножающихся на фильтре. Патель ничего не мог с этим поделать, но заметил, что в глубине ила живут мелкие беспозвоночные. По-видимому, это убежище привлекало их тем, что на фильтре скапливались частицы пищи.

Так у Пателя родилась идея. Если этим мелким существам нравится фильтрационная система его домашнего аквариума, представьте себе, какое разнообразие существ можно найти в иле из гигантских бассейнов в аквариуме Шедда в Чикаго. В бассейнах жили акулы, скаты, более пятидесяти видов крупных рыб, а время от времени туда даже спускался экскурсовод с аквалангом. Патель отправил в аквариум студента с ведром, чтобы проверить, что можно найти в фильтрационной системе. Он рассчитывал, что в этой грязи скрываются живучие маленькие существа, которых можно использовать в лаборатории.

Фильтры аквариума Шедда оказались раем для мелких беспозвоночных. Студент Пателя целыми днями скоблил фильтры и разглядывал под микроскопом поселившихся там существ. Одно из них, бокоплав под названием *Ратку ale,* казалось наиболее подходящим объектом для исследований. Это мелкое существо быстро размножается и быстро достигает взрослого возраста. Кроме того, оно имеет множество разных придатков — словом, могло стать идеальным экспериментальным животным. Патель начал размножать *Parhyale* в лаборатории и ставить на них эксперименты. Морган использовал мух, чтобы понять механизмы наследования; Патель решил использовать амфипод, чтобы выяснить, как на основании генов формируются тела.

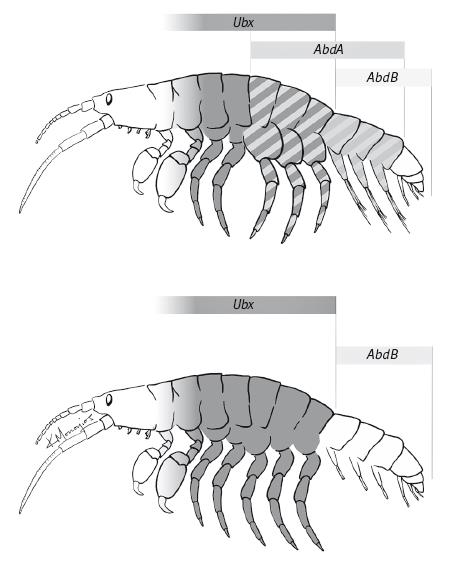
Вскоре после извлечения *Parhyale* из чикагского аквариума Патель перебрался в Калифорнийский университет в Беркли, чтобы начать программу исследований, посвященных изучению этих существ. Беркли, Патель и *Parhyale* оказались удачным сочетанием, поскольку в Беркли работала Дженнифер Даудна — одна из тех, кто открыл новый способ редактирования генома, названный CRISPR-Cas[[14]](#footnote-14). С помощью этой технологии исследователи могут прицельно воздействовать на конкретные участки генома, используя два типа инструментов — молекулярный «скальпель» для разрезания ДНК и зонд, доставляющий «скальпель» в нужное место. В 2013 году Даудна и ее коллеги из разных стран мира показали, что метод позволяет с высокой точностью разрезать и редактировать ДНК организмов разных видов. «Скальпель» CRISPR можно использовать для извлечения генов из генома. Изучая развитие эмбрионов, ученые могут видеть, какой эффект производит удаление конкретных генов. Еще более сложные эксперименты позволяют осуществлять замену или исправление последовательности генов.

Мощь этой технологии стала источником новой идеи Пателя: а что, если отредактировать гены *Parhyale* таким образом, чтобы они активировались в других сегментах тела? Удастся ли таким путем переместить конечности и другие части тела?

У *Parbyale* конечности расположены вдоль всего тела, и каждый сегмент содержит специфические конечности. На голове располагаются антенны, а затем следуют сегменты с элементами ротового аппарата. (Мы называем челюсти и мандибулы беспозвоночных придатками или конечностями, поскольку, как конечности, они отходят в стороны от сегментов тела.) Грудной сегмент снабжен более крупными конечностями: одни повернуты вперед, другие назад. От брюшного сегмента отходят мелкие конечности: более густые и длинные в передней части и более короткие в задней.

В процессе развития оси тела *Parhyale* активируются шесть генов Льюиса. Как и у мухи, сегменты тела можно различить по типу развивающихся в них конечностей, а также по активности разных генов в процессе развития. А что, если изменить характер активности генов в сегментах — скажем, активировать в грудном сегменте гены, которые в норме активны в брюшном сегменте? Изменится ли тип конечностей, отходящих от этого сегмента? Патель принялся по одному отключать гены, используя технологию редактирования, разработанную его коллегами в Беркли.

Изящество этих экспериментов проявляется в деталях. Три гена из списка Льюиса, названные *Ubx, abd-A* и *Abd-B,* в процессе эмбрионального развития активны в задней части туловища *Parbyale.* Их активность затрагивает четыре отдела тела: в ближайшем к голове включен только *Ubx,* в следующем функционируют *Ubx* и *abd-A,* в третьем активны *abd-A* и *Abd-B,* а в последнем активен только *Abd-B.* Как будто каждый из этих четырех участков тела имеет генетический адрес, определяющийся тем, какие именно гены в нем активны. И выясняется, что картина активности генов соответствует типу образующихся конечностей. Там, где активен только *Ubx,* формируются конечности, обращенные назад, сочетание активности *Ubx/abd-A* приводит к формированию конечностей, обращенных вперед, активность *abd-A/Abd-B* отвечает за образование более длинных мелких отростков, а активность *Abd-B —* за образование более коротких отростков.



На верхнем рисунке отражена обычная картина активности генов (заштрихованные области). Удаление генов с целью изменения картины активности в сегментах тела (нижний рисунок) изменяет тип конечностей, развивающихся в соответствующем сегменте

План Пателя заключался в том, чтобы убрать гены и изменить «адрес» разных сегментов тела. Что произойдет, если изменить картину активности генов в каждом сегменте?

Когда Патель удалил ген *abd-A,* те части тела, которые раньше имели «адрес» *Ubx/abd-A,* теперь сохранили только «адрес» *Ubx.* Часть, ранее прописанная по «адресу» *abd-A/Abd-B,* теперь сменила «адрес» на *Abd-В.* В результате смены «адресов» на свет появился удивительный экспериментальный монстр — существо с повернутыми назад конечностями в тех местах, где обычно расположены конечности, повернутые вперед, и с короткими отростками вместо длинных. Изменение картины активности генов в сегментах тела в процессе эмбрионального развития привело к изменению типа конечностей, образующихся в соответствующих сегментах.

Патель обнаружил, что может менять генетический «адрес» и по своему желанию перемещать придатки туловища. Совершая эти действия, он не просто создавал монстров — он имитировал возникновение разнообразных форм жизни в природе.

Сравним, к примеру, амфипод с их родственниками изоподами (равноногими). Большинство из нас знакомы с изоподами в лице их самого распространенного представителя — мокрицы. Как следует из названия (от греческого «равные ноги»), у равноногих все ноги повернуты вперед, в отличие от амфипод, у которых некоторые ноги повернуты вперед, а некоторые назад. Когда Патель удалил у амфипода ген *abd-A,* он создал животное, которое выглядит как изопод: все его конечности повернуты вперед. Он скопировал природу: в нормальном развитии равноногих ген *abd-A* не участвует.

Изменения активности этих генов объясняют различия между столь разными существами, как лобстеры и многоножки. В том участке тела лобстера, где развиваются большие клешни, активируются иные сочетания генов, нежели в участке, где развиваются ноги. А у таких существ, как многоножки, у которых во всех сегментах формируются одинаковые ноги, в каждом сегменте активируются одни и те же гены. У насекомых, червей и мух эти гены формируют дорожную карту построения тела.

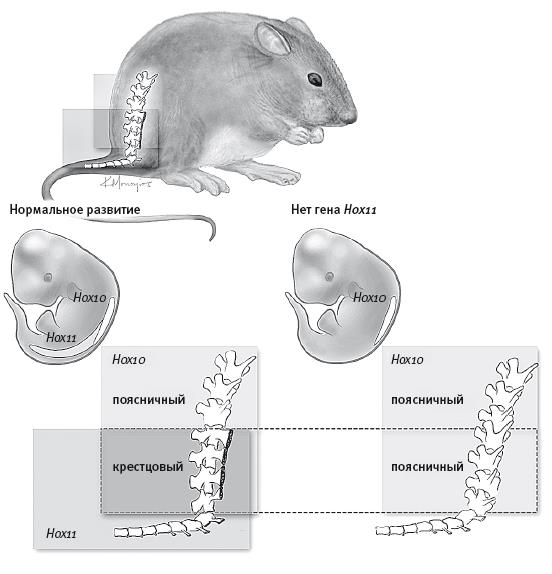
### Внутренний монстр

Но с *Parhyale,* лобстеров и мух история только начинается. Лягушки, мыши и люди тоже имеют версии тех же самых генов. У людей и других млекопитающих они называются по-другому. Вместо *abd-A, Abd-В* и прочих у нас есть гены *Нох[[15]](#footnote-15)* с соответствующими номерами: *Hox1, Нох2* и т. д. Кроме того, если мухи, черви и насекомые имеют только одну последовательность таких генов на одной хромосоме, то у нас их четыре на четырех разных хромосомах.

Эти гены активны вдоль оси тела мыши и человека, причем, как и в случае дрозофил и *Parhyale,* они активны в разных сегментах тела. У нас нет крыльев или повернутых в разные стороны ног. У нас есть позвонки и ребра. Но, несмотря на эти различия, возникает вопрос: происходит ли наше развитие по тому же механизму, как развитие *Parhyale* и мух? Можно ли получить мутантные формы с разным количеством ребер и позвонков, если изменить активность генов в процессе эмбрионального развития?

Строение позвоночника млекопитающих описывается формулой, которая редко меняется: семь шейных позвонков, потом двенадцать грудных, каждый со своим ребром, а затем пять поясничных позвонков. Далее следуют крестец и хвост, который у человека сохранился в виде набора мелких сросшихся позвонков, именуемых копчиком.

Точно так же, как у дрозофил и *Parhyale,* у наших сегментов тела разные «адреса» генетической активности. Например, одна комбинация генов типа генов *Bithorax* отвечает за построение шейного отдела, другая — за формирование грудного отдела. Аналогичным образом, в пограничных участках между грудным и поясничным отделом и между поясничным и крестцовым отделом действуют разные наборы генов.



Изменение активности генов *Нох* предсказуемым образом превращает крестцовые позвонки в поясничные

Что происходит при замене генетического «адреса» отдела тела другим? Получить мутантную мышь гораздо сложнее, чем мутантную муху или *Parhyale.* На это уходят годы, главным образом потому, что мыши размножаются гораздо медленнее и нужно мутировать больше генов. Но результаты стоят ожидания.

Рассмотрим случай с позвонками поясничного и крестцового отдела. В отделе, из которого образуются поясничные позвонки, активизирован ген *Нох10.* Далее следует крестцовый отдел, имеющий двойной генетический «адрес»: *Нох10* и *Нох11.* У мутанта с удаленным геном *Нох11* отдел, где в норме формируются крестцовые позвонки, получает генетический «адрес» поясничного отдела. И что происходит с отделами тела? Рождается мышь, у которой все позвонки крестца превращены в позвонки поясничного отдела.

Дальнейшие эксперименты показали, что такую же ситуацию можно воспроизвести с другими генами в других отделах тела. Грудные позвонки соединены с ребрами. Удаляя соответствующие гены, всей нижней части позвоночника можно дать «адрес» грудного отдела. Результат — мышь с ребрами до самого хвоста. Как и в работе Пателя с *Parhyale,* модификация генов изменяет сегменты тела и образующиеся в них органы.

Можно называть продукты подобных экспериментов монстрами, но это мешает понять, насколько изумительно они демонстрируют механизмы возникновения разнообразных форм жизни. Биологические наблюдения XIX века, открытия, сделанные в «мушиной комнате», и результаты современной геномной биологии вкупе раскрывают внутреннюю красоту построения тел животных. Генетическое строение, определяющее формирование тел мухи, мыши и человека, показывает, что все мы — вариации на общую тему. Общий набор инструментов позволил развиться многим веточкам на едином дереве жизни.

### Используем заново, перерабатываем и перепрофилируем

Когда гены Льюиса были найдены у самых разных видов, давно забытые загадочные труды XIX века стали восприниматься по-новому. В начале 1990-х годов идеи классиков натурфилософии, таких как Уильям Бейтсон, сделались почвой для новейших исследований. Бейтсон обнаружил, что к числу наиболее распространенных вариаций относятся изменения количества частей тела или их перестановка. Кэлвин Бриджес, Эдвард Льюис и пришедшие им на смену молекулярные биологи следовали тем же путем, который был прочерчен почти столетие назад. И точно так же, как в XIX веке, в центре всех исследований были монстры и мутанты — как обнаруженные в природе, так и созданные в лаборатории.

Я черпал знания из мира окаменелостей, из музейных коллекций и экспедиций. Но одно открытие заставило меня наброситься на изучение молекулярной биологии.

Когда анализом активности генов *Нох* у мышей начали заниматься исследователи из разных стран мира, обнаружилось нечто совершенно неожиданное. Мышиные гены *Нох* контролируют не только формирование позвонков и ребер вдоль оси тела, они активны в разных органах эмбриона — от головы и конечностей до кишечника и гениталий. Как будто они распределены по всему телу и участвуют в построении любого органа, имеющего собственную сегментарную структуру. Картина активности этих генов указывала на наличие биологического «копипейста»: генетический процесс, использующийся для формирования основной оси тела, применим и для построения других структур.

Некоторые эксперименты начала 1990-х годов показали, что активность этих генов в построении конечностей во многом напоминает их активность в построении основной оси тела; они активны на разных этапах развития и, по-видимому, сообщают генетический «адрес» разным частям конечностей. Все конечности, от лягушачьих лапок до плавников кита, имеют сходное строение костей. Все конечности начинаются с одной кости, называемой плечевой костью. Далее от локтя следуют две кости — лучевая и локтевая. Ниже располагаются кости кисти и пальцев. Размер, форма и количество костей различаются у животных, которые используют крылья для полета, плавники для плавания или руки для игры на фортепиано, но схема «одна кость, две кости, мелкие кости, пальцы» у всех одна и та же. Это важный элемент анатомии и древнейшая схема, лежащая в основе разнообразия всех существ со скелетом конечностей.

Более того, три анатомических участка — плечо, предплечье и кисть — соответствуют трем зонам с активностью разных генов *Нох.* Каждый участок имеет свой «адрес» генетической активности — сходным образом в теле мухи, *Parhyale* и мыши.

Теперь исследователи могли задаться вопросом, что происходит, если меняется картина генетической активности в разных участках конечностей. Мы видели, что изменение активности генов в разных отделах тела *Parhyale* и вдоль оси тела мыши предсказуемым образом влияет на развитие соответствующих органов.

В 1990-х годах французские исследователи произвели мутантных мышей, удаляя гены *Нох,* примерно так же, как Патель сделал с *Parhyale.* Когда они удалили гены *Нох,* активные в хвостовом отделе, они получили мутантную мышь без хвоста. А потом они проделали то же самое с конечностями. Те же гены *Нох,* которые отвечают за формирование хвоста, проявляют активность и при формировании конечностей. Они определяют развитие терминальных участков — кистей и стоп. Когда французские исследователи удалили эти гены, активные в конечностях, они вывели популяцию мышей со схемой конечности «одна кость, две кости». Без соответствующих генов мыши не имели кистей и стоп.

Я большую часть жизни занимался изучением эволюции кистей и стоп из плавников рыб. Шесть лет мы с коллегами искали окаменелости, пытаясь найти рыбу с костями предплечий и кистей. И вот теперь у нас появились данные, показывающие, какие гены необходимы для развития рук.

Этот результат заставил меня направить мои собственные исследования по новому пути. Я понял, что должен не только собирать окаменелости, но и научиться экспериментировать с генами. Наличие такого набора инструментов давало мне возможность искать ответы на другие вопросы. Были ли подобные гены у рыб? Если да, зачем они нужны в плавниках? Могут ли эти гены рук объяснить, как плавники превратились в конечности?

Рыбы на рынке, в океане или в аквариуме не имеют пальцев рук и ног; вообще говоря, плавники образованы пучком костей (плавниковых лучей) с плавательной перепонкой между ними. Кости плавниковых лучей отличаются от костей пальцев. Кости формируются из хрящевой ткани, тогда как плавниковые лучи сразу развиваются под кожей. Как нам известно из палеонтологических данных, переход от плавников к конечностям подразумевал два важнейших изменения: появление пальцев и исчезновение плавниковых лучей.

Поскольку французская исследовательская группа обнаружила гены, необходимые для формирования кистей и стоп, у мышей, вы можете подумать, что эти гены есть только у существ с конечностями. Но это не так. У рыб они тоже есть. Что же эти гены, ответственные за формирование кистей и стоп, делают в плавниках рыб?

Два молодых биолога в моей лаборатории в Чикаго четыре года занимались этой проблемой. Сначала Тэцуя Накамура пытался воспроизвести эксперименты с генами млекопитающих на плавниках рыб. Он аккуратно удалил гены, но животных без этих генов вырастить непросто. Вспомните, что эти же гены участвуют в построении позвонков, поэтому мутантному животному трудно плавать. Через три года работы по созданию мутантов и подбору условий для их выживания Накамура обнаружил нечто замечательное: при удалении этих генов из генома получались мутантные рыбы без плавниковых лучей.



Гены, активные при формировании кисти руки (слева), также активны у рыб и отвечают за формирование концов плавников.

Светлые зоны соответствуют участкам развивающихся конечностей, в которых проявляют активность аналогичные гены *Нох*

Со вторым молодым исследователем я познакомился в 1983 году, когда мой профессор анатомии Ли Герке привел с собой на лекцию своего совсем еще маленького сына. Я и представить не мог, что через двадцать лет этот ребеночек, Эндрю Герке, придет работать над диссертацией в мою лабораторию. Герке, как и Накамура, почти каждую ночь просиживал за экспериментами в лаборатории до трех часов утра. Группа канадских исследователей показала: если пометить гены, отвечающие за формирование передних лап мыши, и проследить за развитием конечности, выясняется, что почти все меченые клетки оказываются в кисти и пальцах. В этом нет ничего неожиданного. Неожиданным оказалось то, что происходит с плавниками рыб. Однажды поздно ночью Герке следил за активностью генов в плавниках рыб и сфотографировал происходящее. Эта картинка оказалась на первой странице *The New York Times,* поскольку демонстрировала кое-что важное. Гены, необходимые для формирования кистей мыши и человека, у рыб не только присутствуют, но и формируют кости на концах плавников — плавниковые лучи.

Превращение плавников в конечности сопровождалось перепрофилированием на всех уровнях: у рыб тоже есть гены, ответственные за формирование кистей и стоп, они создают концы плавников; версии тех же самых генов участвуют в формировании задней части тела мух и других животных. Великие революции в истории жизни не обязательно происходят через массивное изобретение новых генов, органов или способов существования. Новые варианты применения уже существующих признаков открывают широчайшие возможности для потомков.

Модификация, перенаправление или переключение уже существующих генов обеспечивают возможность эволюционных изменений. Для образования новых органов в телах не нужно изобретать с нуля новые генетические рецепты. Можно использовать существующие гены и связи между ними и модифицировать для формирования совершенно новых вещей. Принцип применения старого для создания нового справедлив на всех уровнях развития жизни — даже в отношении создания новых генов.

## Глава 5

## Талант имитатора

В XVII и XVIII веках изучение тел животных было таким же волнующим занятием, как экспедиции в другие части света. Еще только предстояло установить основы анатомии человека, не говоря уже о разнообразных существах, найденных в удаленных уголках Земли. Как горные вершины, реки и другие географические объекты, структуры тела часто называли в честь открывших их людей. Эти названия отражают нашу историческую связь с сотнями ученых, которые первыми анализировали структуры тела. В сердце есть проводящие волокна, называемые пучком Бахмана. В глазу есть круговая связка — кольцо волокон вокруг зрительного нерва, — именуемая Цинновой связкой. А как забыть «подвижную связку Генри»[[16]](#footnote-16) — это похожее на шутку обозначение группы мышц на внешней стороне предплечья?

Ученые, давшие имена этим частям тела, не просто «застолбили» свои открытия, они разглядели важнейшие общие схемы устройства природы. В честь французского врача Феликса Вик-д’Азира (1748—1794) названы две анатомические структуры головного мозга — пучок Вик-д’Азира и полоска Вик-д’Азира. Этот человек, который основал современную нейроанатомию и позднее сравнительную анатомию, остался недооцененной фигурой в истории науки. Но он одним из первых стал сравнивать анатомические структуры разных животных, чтобы понять законы, определяющие, почему структуры тела выглядят именно так, а не иначе.

Вик-д’Азир не только сравнивал аналогичные анатомические структуры у разных видов, но и наблюдал внутреннюю организацию тел. Препарируя человеческие конечности, он обнаружил, что руки и ноги фактически копируют друг друга. Кости рук и ног следуют одной и той же схеме «одна кость, две кости, много костей, пальцы». Но он расширил и углубил это сравнение, показав, что мышцы рук и ног тоже построены по одинаковой схеме, как будто являются частью повторяющейся серии дуплицированных органов.

Примерно через семьдесят лет после этого британский анатом сэр Ричард Оуэн (1804—1892) распространил идею Вик-д’Авира на все тело и на скелеты животных. Ребра, позвонки и кости конечностей кажутся модифицированными копиями друг друга, имеющими общий дизайн, но с некоторыми вариациями формы, размера и положения в теле. Оуэна это настолько потрясло, что он предположил, что архетипом скелетов всех существ от рыбы до человека был скелет простого существа, от головы до хвоста сформированного из блоков позвонков и ребер.

Вик-д’Азир и Оуэн не только открыли основополагающую схему построения тел. Они обнаружили нечто касающееся биологии в целом и, что особенно важно, ДНК.

### И снова Бриджес

Детальные анатомические исследования XVIII и XIX веков были прелюдией к кропотливой работе в «мушиной комнате» Моргана. В 1913 году студентка Моргана Сабра Кобей Тайс обнаружила самца дрозофилы с удивительно маленькими глазами. Это был редкий мутант — один среди сотен нормальных дрозофил. Продолжая разводить дрозофил в поисках таких же самцов и самок, через несколько месяцев Тайс наконец-то смогла получить их в большем количестве.

В 1936 году, за два года до смерти, Кэлвин Бриджес решил использовать новую ультратонкую технологию, чтобы разглядеть генетический материал мутантов с маленькими глазками. Эта техника вполне соответствовала навыкам ювелирной работы Бриджеса. Он начал с извлечения маленьких групп клеток из слюнных желез, нагревал их, помещал на стеклянную подложку и разглядывал через микроскоп с большим увеличением, чтобы увидеть внутреннее содержание клеток. Если все сделать правильно, внутри клеток можно увидеть хромосомы. Бриджес не знал о существовании ДНК, но он знал, что в хромосомах содержатся гены.

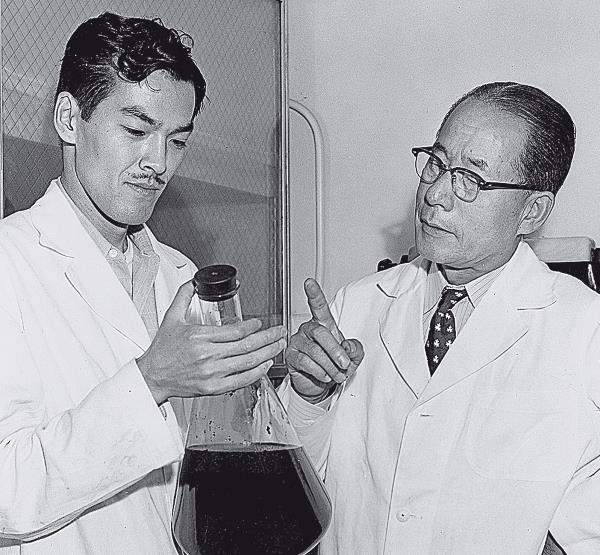
В клетках животных и растений хромосомы присутствуют в разном количестве, имеют разную форму и размер. Как мы видели на примере *Bithorax,* при таком способе обработки хромосом, который применял Бриджес, хромосомы представляют собой ленты из светлых и темных полос — более широких и более узких и чередующихся, казалось бы, случайным образом. Но организация этих полос очень важна, она служила системой координат для локализации генов, идентифицированных Морганом и его коллегами. Вспомните, что гены — это участки молекул ДНК, свернутых и закрученных в хромосомы. Местонахождение генов на хромосоме определяли по их расположению в череде светлых и темных полос. Мутации проявляются в виде локального изменения рисунка полос. Теперь мы знаем, что полосы — это своего рода координаты GPS в зоне со слабой спутниковой связью; они дают представление о примерном расположении генетического дефекта в мутанте, но не указывают, где конкретно он находится.

Бриджес подготовил хромосомы мутантной дрозофилы с маленькими глазами и сравнил их с хромосомами нормальной дрозофилы. Расположение полос на хромосомах было идентичным за исключением одного участка. У мутанта с маленькими глазами была одна очень длинная хромосома с одним участком светлых и темных полос, которые, казалось, в точности повторяли рисунок соседнего участка. Бриджес был уверен, что это результат удвоения одного участка генома, он подробно описал его и предположил, что причиной появления аномально маленьких глаз и более длинной хромосомы была какая-то ошибка копирования.

Вик-д’Азир, Оуэн и их современники предполагали, что тела состоят из повторяющихся частей, а Кэлвин Бриджес увидел копии в геноме. Так начала развиваться идея о дупликации генов.

### Музыка генов

Стив Джобс однажды заметил: «Пикассо говорил, что хорошие художники копируют, а великие художники воруют, и мы [в *Apple* ] всегда без стеснения воровали хорошие идеи». Этот принцип, справедливый для искусства и технологии, справедлив и для генетики. Сусуму Оно (1928—2000), работавший в медицинском центре «Город надежды» в Калифорнии, развлекался тем, что трансформировал структуру белков в музыкальные пьесы для скрипки и фортепиано. Зная, что белки состоят из последовательностей аминокислот, он воспринимал каждую молекулу как ноту. Музыка оказывала на него глубокое, почти мистическое влияние. Партитура на основе белка, вызывающего злокачественную опухоль, звучала как похоронный марш Шопена. Звуковой рисунок, воспроизводивший последовательность белка, помогающего организму перерабатывать сахара, напоминал колыбельную. Но Оно нашел в генах и белках больше чем траурные напевы или мелодии — он открыл новый способ восприятия биологических изобретений.



Сусуму Оно (слева)

Оно вырос в семье японского министра образования в Корее и с самого раннего возраста имел счастливую возможность учиться и заниматься интеллектуальной работой. Как он сам рассказывал, дело его жизни стало продолжением детского увлечения лошадьми. Проводя выходные за верховой ездой, он пришел к выводу, что «если лошадь нехороша, вы ничего не можете с этим поделать». По его мнению, ключ к пониманию лошадей — в понимании генов, заставляющих их быть быстрыми или медленными, сильными или слабыми, крупными или маленькими. Занимаясь генетикой в Японии, а позднее в университете Лос-Анджелеса, он познакомился с работами Моргана и Бриджеса и целыми днями изучал хромосомы, которые могли бы объяснить сходство и различия живых существ.

В 1960-х годах, используя примерно такой же подход, как Бриджес несколькими десятилетиями ранее, Оно окрашивал клетки разных видов млекопитающих химическими веществами, чтобы увидеть полосы на их хромосомах. Затем он фотографировал хромосомы, вырезал их из снимков и раскладывал на столе. Глядя на фотографии, он задавался вопросом, в чем различие между хромосомами существ разных видов. Это был оригинальный и нетехнологичный подход к изучению генетических вариаций, определяющих различия между видами.

Оно начал со сравнения хромосом млекопитающих — от крохотных землероек до жирафов. Он получал клетки животных разных видов из зоопарков и других мест и быстро обнаружил значительное расхождение в количестве хромосом у животных разных видов — от всего 17 пар у ползучей полевки до 84 пар у черного носорога.

Далее Оно сделал нечто элегантно простое, но значительное по последствиям. Он взвесил вырезанные фотографии хромосом каждого вида. Он предположил, что масса фотографий может служить приблизительной оценкой общего количества генетического материала в клетке животного. Он взвешивал вырезанные фотографии, а не сами хромосомы, но его интересовали относительные величины. Для выполнения этой работы изображения хромосом нужно было вырезать самым тщательным образом. И когда он взвесил изображения 17 хромосом полевки и 84 хромосом черного носорога, он выяснил, что общая масса хромосом у всех видов практически одна и та же. Действительно, вырезанные изображения хромосом млекопитающих разных видов, от слона до полевки, весили одинаково. Оно решил, что одинаковая масса фотографий хромосом отражает сходство суммарной массы самих хромосом у разных видов млекопитающих. И это сходство оказалось общим для всех млекопитающих, несмотря на различия в количестве хромосом.

Оно включил в свои сравнительные исследования других существ: имеют ли разные виды земноводных и рыб такое же количество генетического материала? Саламандры разных видов выглядят похожими, и Оно подумал, что у них должно быть примерно одинаковое количество генетического материала. Он вырезал фотографические изображения хромосом и, взвесив их, был очень удивлен: разные, но схожие в анатомическом плане виды саламандр имели совсем разное количество ДНК — у некоторых видов ДНК в клетке было в пять или десять раз больше, чем у других. То же самое произошло с лягушками. Кроме того, количество генетического материала в клетках земноводных обеих групп намного превышало количество генетического материала в клетках человека и других млекопитающих. У некоторых саламандр и лягушек в 25 раз больше генетического материала, чем у человека.

С помощью вырезанных фотографий Оно открыл нечто, что через несколько десятилетий подтвердилось при выполнении геномных проектов, стоивших миллиарды долларов. Сложность организации животного и различия между видами не соответствуют количеству генетического материала в их клетках. Поскольку саламандры разных видов в целом выглядят похожими, хотя один вид может иметь в десять раз больше ДНК, чем другой, и этот дополнительный генетический материал, по-видимому, не связан с какими-то наблюдаемыми различиями в анатомии животных, Оно предположил, что в геноме саламандр и других видов содержится множество участков бессмысленной ДНК. Эта ДНК, используя его выражение, является «мусорной».

Оно обратил внимание, что саламандры с крупными геномами также имеют странный характер расположения полос на хромосомах: казалось, целые куски появились в результате повторения или удвоения полос. По мнению Оно, вся дополнительная ДНК в клетках саламандр и лягушек возникла в результате дупликации, как будто какие-то части генома копировались по многу раз. Вся «мусорная» ДНК возникла из-за бесконтрольного копирования. Оно предположил, что безудержное копирование было одним из главных механизмов важнейших превращений в истории жизни. Подобно хорошему сыщику, он попытался понять, как это произошло и какие из этого следуют выводы относительно эволюционного прошлого.

Оно знал, что при делении клеток происходит копирование хромосом и в этом процессе могут возникать ошибки. Сотрудники Моргана в «мушиной комнате» наблюдали за делением клеток. Прокрашивая хромосомы для визуализации полос, они смогли увидеть, как происходит копирование и какие ошибки возникают в клетках. Большинство животных имеют в каждой клетке два набора хромосом — по одному от каждого из родителей. У человека 23 пары хромосом, и в каждой паре есть одна хромосома матери и одна хромосома отца, так что всего каждый из нас имеет 46 хромосом. Но хотя в большинстве наших клеток содержатся две копии каждой хромосомы, в сперматозоидах и яйцеклетках копия всего одна. При образовании сперматозоидов и яйцеклеток происходит репликация ДНК и копирование хромосом, но в каждый сперматозоид или яйцеклетку попадает лишь один набор. Однако иногда случаются ошибки. При копировании хромосом новые пары могут обмениваться материалом. Если обмен неравный, одна хромосома получает больше копий генов, другая меньше. Этот процесс может привести к рождению потомства с дополнительными копиями одного и того же гена и, следовательно, с геномом более крупного размера, что и наблюдал Бриджес в случае дрозофилы с маленькими глазками или Оно, когда взвешивал фотографии.

Еще один тип ошибок может повлиять на весь геном в целом. После копирования хромосомы попадают в новые сперматозоиды и яйцеклетки. Если они распределяются неправильно, в некоторых сперматозоидах и яйцеклетках могут оказаться дополнительные хромосомы. В данном случае происходит дупликация не какого-то одного гена, а многих тысяч генов, которые могут находиться на этой хромосоме. И такой сперматозоид или такая яйцеклетка может дать начало эмбриону не с нормальным двойным набором хромосом, но с дополнительной заблудившейся хромосомой или с целой группой таких хромосом. Вместо двух копий каждой хромосомы сперматозоид или яйцеклетка могут иметь три копии или более.

Наличие дополнительной хромосомы может вызвать серьезнейшие последствия. Часто при изменении равновесия генетического материала нарушается тонкий механизм взаимодействия между генами, необходимый для нормального развития. Один из результатов — врожденные аномалии. Синдром Дауна возникает в тех случаях, когда в эмбрионе оказывается дополнительная копия хромосомы 21. Проявления синдрома наблюдаются во всем организме — от нервной системы до формы лица и глаз и складок на ладонях. Генетики создали каталог различных хромосомных аномалий, включая синдром Патау, при котором в клетках эмбриона имеется дополнительная копия хромосомы 13, и синдром Эдвардса, возникающий при наличии дополнительной хромосомы 18. В обоих случаях затрагивается развитие практически всех частей тела: головного мозга, скелета и органов.

Но одно дело родиться с одной дополнительной хромосомой, а другое — когда в эмбрионе продублирован целый набор хромосом. Может произойти биологическое чудо. Вместо двух копий, как в норме, может появиться набор из трех, четырех или даже шестнадцати копий, а то более. Почти при каждом приеме пищи мы поглощаем существ с дополнительными наборами хромосом. В бананах и дынях таких наборов три, в картофеле, луке-порее и арахисе четыре, в клубнике целых восемь. Растениеводы давно выяснили, что скрещивание растений с дуплицированными полными геномами иногда позволяет получать потомство с дополнительным набором хромосом, которое может быть ярче по цвету или вкуснее. Никто не знает, почему это так, но есть предположение, что добавочный генетический материал используется для новых целей, что дополнительно стимулирует рост и метаболизм.

Такие хромосомные всплески происходят в природе регулярно. Если сперматозоид с дополнительным набором хромосом оплодотворяет яйцеклетку с дополнительным набором хромосом, эмбрион может оказаться жизнеспособным и даже более здоровым. И это новое существо будет отличаться от своих родителей. Поскольку его геном так сильно отличается от генома родителей или братьев, он сможет произвести потомство только с другим организмом, тоже имеющим дополнительный набор хромосом. Эти своего рода «перспективные монстры» — продукт генетической мутации, произошедшей за одну стадию в результате изменения распределения хромосом по сперматозоидам и яйцеклеткам. В мире насчитывается более 600 тысяч видов цветковых растений. Более половины из них имеют удвоенные наборы хромосом, получившиеся из-за простого сдвига в процессе образования сперматозоида и яйцеклетки.

Но то, что часто случается в мире растений, редко случается в мире животных. Подобные мутанты млекопитающих, птиц или пресмыкающихся редко оказываются жизнеспособными. Значительное число видов с дополнительными наборами хромосом обнаружено у некоторых пресмыкающихся, земноводных и рыб. Ящерицы часто рождаются с несколькими наборами хромосом. Существа с таким генетическим строением растут и выглядят нормально, но чаще всего стерильны. А вот лягушки и некоторые виды рыб могут иметь несколько наборов хромосом и при этом нормально размножаться.

Когда Оно вырезал свои фотографии, он знал, что при простых ошибках в клетках может происходить удвоение хромосом, их частей и даже наборов хромосом. Таким образом, он мог представить себе мир из множества копий и их копий. По его мнению, удвоение было источником изобретений.

Вырезанные фотографии хромосом саламандр и лягушек предлагали новый взгляд на происхождение генетических изобретений в истории жизни. На тот момент считалось, что топливом для эволюции за счет естественного отбора служат небольшие изменения генов. Оно подумал: а что, если двигателем эволюционных изменений было удвоение генов? Тогда изобретения для реализации новых нужд получались в уже готовом виде. Если ген удваивается, на месте одного возникают два. Благодаря этой избыточности один ген может оставаться прежним и выполнять свою первую функцию, а вторая копия может меняться и приобретать новую. Новый ген получается со свистом и практически без затрат для хозяина.

Удвоение ДНК может стать основой для генетических изменений на любом уровне. Полезные части уже готовы для модификаций в разных направлениях: применяем старое для создания нового.

К тому времени, когда Оно закончил вырезать фотографии хромосом, начали появляться данные о последовательностях различных белков. И они подтвердили широкую распространенность копирования в геноме. Существуют копии всех сортов: могут копироваться целые геномы или отдельные гены, и даже в молекулах белков встречаются повторы отдельных последовательностей. В этих дуплицированных белках Оно слышал особую музыку. Оно и его жену Майдори, певицу, часто приглашали на различные общественные мероприятия, чтобы услышать в их исполнении музыку удвоенных молекул.

### Копии повсюду

Геном на каждом уровне организации напоминает музыкальную партитуру, в которой одна и та же музыкальная фраза повторяется в разных вариантах, создавая широкое разнообразие звуков. На самом деле, если бы природа была композитором, она была бы крупнейшим в мире нарушителем авторских прав: абсолютно все, от фрагментов ДНК до целых геномов и белков, является измененной копией чего-то другого. Анализ дупликаций в геноме можно сравнить с примеркой новых очков: мир кажется иным. Как только вы увидели дупликации в геноме, вы начинаете видеть их повсюду. Новый генетический материал выглядит как копия старого, перепрофилированного для решения новых задач. Творческий потенциал эволюции заключается в имитации, позволяющей на протяжении миллиардов лет удваивать и модифицировать старую ДНК, белки и даже схемы строения органов.

Ученые столкнулись с явлением дупликации, как только начали анализировать последовательности белков (вспомним Цукеркандля и Полинга). Белок крови гемоглобин, переносящий кислород, существует во множестве форм, каждая из которых соответствует определенным условиям жизни. Потребности плода отличаются от потребностей взрослого существа. В матку кислород проникает с кровью матери, тогда как взрослый человек дышит легкими. Этим фазам жизни соответствуют разные формы гемоглобина, являющиеся копиями друг друга.

Различающиеся аминокислотные последовательности белков — разные версии одного и того же. Примеры можно найти в любых тканях и органах: кожа, кровь, глаза, нос — лишь некоторые из них.

Белок кератин обеспечивает особые физические свойства наших ногтей, кожи и волос. В каждой из этих тканей содержится свой тип кератина — более пластичный или более жесткий. Семейство генов кератина возникло в результате дупликации предкового гена, после чего в каждой ткани возникли свои специфические кератины.

Цветовое зрение реализуется благодаря активности белков, называемых опсинами. Люди видят широкий спектр цветов, поскольку у нас есть три формы опсина, настроенные на восприятие света с разными длинами волн — красного, зеленого и синего. Эти опсины — результат дупликации одного гена с образованием трех вариантов, что привело к расширению наших зрительных возможностей.

Аналогичная картина наблюдается в отношении молекул, позволяющих распознавать запахи. Диапазон распознаваемых животными запахов в значительной степени определяется количеством генов обонятельных рецепторов. У человека их около пятисот, но нам очень далеко до собак и крыс, у которых имеется тысяча и полторы тысячи рецепторов соответственно (у рыб их около 150). Зрение, обоняние, дыхание и практически все проявления физиологической активности животных существуют благодаря дупликации генов. Почти каждый белок в теле — модифицированная копия более древней версии, перепрофилированной для решения новой задачи.

Льюис и те, кто пришел после него, видели, что гены, ответственные за построение тел, часто являются модифицированными копиями друг друга. Гены Льюиса, *Bithorax* у дрозофил и *Нох* у мышей, — продукты удвоения. Столь важные для организации тела гены *Нох* образуют обширное семейство, которое со временем еще больше расширяется. У человека, как у мыши, 39 таких генов, а у дрозофилы только восемь. Та же закономерность справедлива и для другого важного генетического инструмента, ответственного за построение тел животных. Гены семейства *Рах* участвуют в формировании глаз, ушей, спинного мозга и внутренних органов. Таких генов девять. Ген *Рахб* задействован в развитии глаз, *Рах4 —* в развитии поджелудочной железы. У эмбрионов, не имеющих этих генов, нет и соответствующих органов. Общим «дедушкой» этих генов был единственный ген *Рах,* который удвоился, и его новые копии приобрели новые функции в разных тканях и органах.

Теперь мы знаем, что гены в геноме образуют семейства, состоящие из множества копий с очень похожими последовательностями. Семейство может содержать несколько генов или тысячи генов, и каждый ген имеет свою специфическую функцию. Все это говорит о мощных процессах, происходящих в ходе эволюции.

Как заметил Оно, копии порой открывают путь инновационным изменениям. Мой коллега из Чикаго Маньюан Лонг на примере дрозофил пытался выяснить, как у разных видов появляются новые гены. Лонг проанализировал геномные последовательности разных видов дрозофил. Он нашел более 500 новых генов, различающихся у разных видов, что составляет около 4 % генома. Некоторые возникают в результате пока непонятных нам процессов, но большинство новых генов — результат удвоения ранее существовавших вариантов. Зачем изобретать с нуля, если можно копировать?

Удвоение генов может даже повлиять на формирование человека.

### Крупный мозг

Отличительная особенность человека — более крупный мозг по сравнению с нашими родственниками приматами. Очевидно, что знание генетических основ происхождения мозга помогает понять, как возникли мышление, речь и многие другие уникальные способности людей. Если судить по окаменелостям, объем нашего головного мозга увеличился почти в три раза по сравнению с мозгом наших родственников австралопитеков, живших три миллиона лет назад. Причем расширялись специфические участки, главным образом так называемая кора переднего мозга, ответственная за мышление, планирование и обучение.

Палеонтологические данные показывают, что увеличение объема мозга было сопряжено с другими изменениями, в частности с очередным усложнением орудий, которые мастерили и использовали наши предки. Теперь на сцену выходят геномные технологии, позволяющие начать новые исследования, направленные на поиски тех генов, которые делают нас людьми.

Один подход заключается в сравнении геномов человека и шимпанзе. В результате такого сравнения вы получаете список генов, которые есть у человека, но отсутствуют у шимпанзе. Это существенная информация, однако она никак не поможет установить, какие именно гены сыграли важную роль в возникновении человеческого мозга. Различия могут быть связаны с любыми признаками, не совпадающими у человека и других приматов, а могут и не иметь к ним никакого отношения.

Один из вариантов такого поиска, возможно, напоминает научную фантастику: мозг можно вырастить на чашке. Есть даже соответствующее слово — «органоид». Идея заключается в следующем: нужно взять клетки головного мозга развивающегося животного, поместить их на чашку и смотреть, при каких условиях формируются структуры мозга. Гораздо проще изучать ткани на чашке, чем внутри зародыша, особенно у млекопитающих, у которых основная часть событий происходит внутри матки.

Группа исследователей из Калифорнии сравнила органоиды мозга людей и макак-резусов и составила список различий. На чашке специфические отделы человеческой коры формировались только в человеческом органоиде, но не в органоиде обезьяны. Исследователи посмотрели, какие гены были активированы при формировании этой ткани. Один ген был активен во всех человеческих клетках, но отсутствовал в ткани обезьян. Ген носит труднопроизносимое название *NOTCH2NL,* но имеет непосредственное отношение к нашему рассказу.

В то же самое время в шести тысячах миль от Калифорнии, в Голландии, исследователи из одной лаборатории получили редкую возможность поработать с тканями мозга человеческих зародышей, извлеченных при выкидышах и абортах, выполненных по медицинским показаниям. Уникальность этих тканей заключалась в том, что они принадлежали зародышам на стадии формирования головного мозга. Исследователи проанализировали активные гены головного мозга и обнаружили несколько генов, которые могли бы участвовать в его развитии: они включались в правильный момент и активно участвовали в синтезе белка. Одним из них был идентифицированный на чашках ген *NOTCH2NL.* Эта история еще сильнее стала походить на научную фантастику, когда голландские ученые взяли человеческий ген *NOTCH2NL* и встроили его в геном мыши. Они создали гибрид человека и мыши. В результате получилась мышь со значительно увеличившимся количеством клеток коры — скорее как у человека, чем как у мыши.

Далее калифорнийская группа сравнила геномы людей, неандертальцев и приматов. И обнаружила, что ген *NOTCH2NL* является одним из трех работающих в человеческом мозге генов, похожих на ген *NOTCH,* который есть у всех животных от мух до приматов и который участвует в развитии многих органов. Как возникли эти три гена человеческого мозга? В результате дупликации исходного гена *NOTCH* у нашего предшественника примата. А образовавшиеся при дупликации копии приобрели новые функции.

Удвоение генов помогает объяснить не только прошлое, но и настоящее. В геноме человека три копии гена *NOTCH* располагаются непосредственно одна за другой. Из-за такой структуры этот участок нестабилен и может распадаться при копировании генов в процессе клеточного деления. В таких неустойчивых участках могут возникать повреждения хромосом. И эти изменения влияют на функционирование генов и мозга. При делении клеток участок может удваиваться или удаляться. Люди с удвоенным участком имеют более крупный мозг, люди с делециями участка — мозг меньшего размера. У некоторых людей с подобными генетическими изменениями мозг функционирует нормально, но у большинства проявляются симптомы шизофрении и аутизма.

Понятно, что *NOTCH2NL —* не единственный ген, ответственный за формирование крупного мозга. Как показывают исследования, наш геном переполнен повторами, семействами генов и копиями разных других типов, и эти копии могут быть основой для изобретений и изменений.

### Обезумевшие копии

У Роя Бриттена любовь к науке была вписана в ДНК. Он родился в 1912 году, под влиянием родителей прикоснулся к разным научным дисциплинам, выбрал физику и во время Второй мировой войны получил работу в рамках Манхэттенского проекта. Но его пацифизм рос с каждым годом, и он стал искать другое занятие. Наконец он нашел место в геофизической лаборатории в Вашингтоне. После открытия структуры ДНК в 1953 году Бриттен, постоянно находившийся в поиске новых интеллектуальных задач, прослушал краткий курс о вирусах в лаборатории в Колд-Спринг-Харборе в Нью-Йорке. Вооружившись этими знаниями и выбрав ДНК как новое поле деятельности, он принялся анализировать ее структуру.

Бриттена интересовало, сколько в геноме генов и как они организованы. Это было еще до того, как стало возможным секвенировать геномы, и структура генома в целом оставалась загадкой. Не имея секвенатора, Бриттен, как до него Оно, вынужден был придумывать изощренные эксперименты.

Идя по стопам Оно, Бриттен предположил, что геном состоит из повторяющихся частей, и разработал хитроумный метод для приблизительной оценки количества копий в геноме. Он выделял ДНК из клеток, нагревал ее и разделял нить ДНК на тысячи фрагментов. Изменяя условия, он позволял фрагментам вновь собираться в единую последовательность. Бриттен хотел посмотреть, насколько быстро разные части образуют новую последовательность. Он предположил, что скорость сборки ДНК позволит понять количество повторяющихся элементов в геноме. На каком основании? На основании химического строения молекулы ДНК: сборка по принципу «подобное тянется к подобному» происходит быстрее. Геном, состоящий из повторяющихся и похожих друг на друга частей, должен складываться быстрее, чем геном, состоящий из меньшего числа повторов.

Первые расчеты Бриттен произвел на ДНК теленка и лосося, а затем перешел к сравнению с ДНК других видов. Хотя он ожидал обнаружить в геноме множество копий, результат его ошеломил. По его оценкам, до 40 % генома теленка было образовано повторяющимися последовательностями. В ДНК лосося этот показатель был ближе к 50%. Невероятное число повторов в каждом геноме было столь же удивительно, как и распространенность этого явления у разных видов. ДНК практически всех животных, которую Бриттен подвергал расщеплению и сборке, содержала гигантское количество повторяющихся элементов. Используя грубую технологию того времени, он оценил, что некоторые элементы представлены в геноме более чем в миллионе копий.

Продвижение геномных проектов привело к тому, что мы можем видеть специфические участки генома, возникшие в результате удвоения, и в более тонком разрешении представить ранние результаты Бриджеса, Оно и Бриттена. Фрагмент *ALU* длиной около 300 оснований есть в геноме всех приматов. В геноме человека на долю повторов *ALU* приходится целых 13% ДНК. Еще один короткий фрагмент, *LINE1,* повторяется в человеческом геноме сотни тысяч раз и составляет до 17% генома. В сумме более двух третей нашего генома составлено из повторяющихся копий последовательностей с неизвестной функцией. Процесс дупликации в геноме вышел из-под контроля.

Рой Бриттен публиковал научные статьи вплоть до 90-летного возраста, до самой смерти от рака поджелудочной железы в 2012 году. За год до смерти в журнале *Proceedings of the National Academy of Science* он опубликовал свои новые данные в статье, озаглавленной «Почти все человеческие гены возникли в результате дупликации», — у Оно это вызвало бы улыбку.

### Кукурузные гены

Барбара Макклинток (1902—1992) начала свою научную карьеру, следуя по стопам Т. X. Моргана и пытаясь понять основы генетики. К сожалению, когда Макклинток пришла в Корнеллский университет, женщинам не разрешали специализироваться в области генетики, так что ей пришлось избрать «женскую» специализацию в сфере садоводства. Но все же Макклинток победила. Изучая генетику кукурузы, она в конечном итоге присоединилась к числу ученых, открывших новые научные горизонты.

Как объект исследований кукуруза имеет ощутимое преимущество перед дрозофилами Моргана. В одном початке может содержаться до двенадцати сотен зерен. Макклинток знала, что кукуруза идеально подходит для генетических исследований, поскольку каждое зерно представляет собой отдельный зародыш — отдельное существо. В следующий раз, когда будете есть кукурузный початок, вообразите, что едите более тысячи генетически различающихся существ. Для Макклинток каждый початок стал яслями, в которых она могла изучать генетику. Кроме того, сортов кукурузы множество, и початки могут быть разного цвета — от белого до синего и крапчатого. Один початок кукурузы может стать основой эксперимента с участием тысяч отдельных особей — быстрого, дешевого и информативного.



Барбара Макклинток и кукуруза

Подобно группе Моргана, Макклинток начала работу с поиска методов визуализации хромосом. Обрабатывая кукурузу несколькими красителями, она смогла составить подробную карту в виде темных и светлых полос. А потом ей повезло. Она нашла фрагмент хромосомы кукурузы, в котором часто происходило расщепление хромосомы, как будто в этом месте был какой-то структурный дефект. Сосредоточившись на этом участке, Макклинток составила его подробную карту в разных зернах. К своему удивлению, она обнаружила, что этот нестабильный фрагмент перемещается в геноме с места на место. Столь простое наблюдение привело к формулировке одной из важнейших концепций в истории генетики: геном не статичен, гены могут перемещаться с места на место.

Макклинток на этом не остановилась. Она была внимательным и основательным исследователем и не хотела рассказывать миру о своем открытии, пока не выяснит его значения. Ее интересовало, оказывает ли перемещение генов какое-то влияние на зерна. Что, если прыгающий ген приземлится там, где расположен другой ген?

Для ответа на вопрос Макклинток воспользовалась особыми свойствами кукурузы. По мере деления клеток в них происходит образование пигмента. Зерно начинает развиваться от единственной клетки, которая непрерывно делится. Если исходная клетка окрашена, скажем, в лиловый цвет, зерно будет состоять из потомков этой клетки, тоже лиловых. Но вообразите, что в процессе деления в одной из клеток происходит генетическое изменение, в результате которого ген лилового пигмента претерпевает мутацию. Дочерние клетки этой клетки не станут лиловыми, они будут иметь «неправильный» цвет, обычно белый. Эти белые клетки продолжат делиться, создавая потомство белых клеток. В результате сформируется почти полностью лиловое зерно с белым пятном.

Отслеживая появление цветовых пятен на каждом зерне, Макклинток могла понять, где и когда в генах зерен произошли мутации. Она могла проанализировать мутации в каждом зерне и повторить эксперимент в тысячах зерен в каждом початке. Она исследовала сотни тысяч зерен, чтобы в результате скрещивания получить образцы разного цвета с разными пятнами. Она установила, что мутации цвета могут включаться и выключаться, и опять включаться. Исследуя хромосомы, как это делали Бриджес и Морган, она обнаружила, что мутации возникают тогда, когда нестабильный фрагмент хромосомы перескакивает на новое место и оказывается внутри гена пигмента. Встроившись в ген пигмента, он может нарушить его активность, так что пигмент не вырабатывается. Когда нестабильный фрагмент покидает данное место, пигмент вновь может синтезироваться. Геном кукурузы наполнен генами, которые производят собственные копии и перескакивают с места на место, приводя к образованию цветных пятен на зернах.

После нескольких десятилетий таких исследований Макклинток рассказала о своей идее во время доклада в лаборатории Колд-Спринг-Харбора, где она работала. У собравшихся ученых идея не вызвала большого интереса. Ее не поняли, не поверили, а может, подумали, что это открытие касается только кукурузы. Макклинток так описывала их реакцию: «Они решили, что я сошла с ума, совсем свихнулась».

Такое положение дел сохранялось на протяжении десятков лет. Но Макклинток упорствовала и составляла карты прыгающих генов в тысячах початков кукурузы. В то время она думала так: «Если вы понимаете, что правы, остальное не важно. Вы знаете, что рано или поздно все выяснится».

В 1977 году в других лабораториях были получены доказательства существования прыгающих генов в бактериях, в мышах и, вообще говоря, во всех видах организмов, которые были исследованы. Еще одна неожиданность открылась при изучении самих генов. Наш геном переполнен прыгающими генами: на их долю приходится до 70 % его состава. Прыгающие гены — это правило, а не исключение. Многократно повторяющиеся элементы нашего генома, такие как *ALU* и *LINE1, —* примеры последовательностей, представленных в виде миллионов копий. Это прыгающие гены, которые производят копии самих себя и встраиваются в любые участки генома. Рой Бриттен заметил их в своих элегантных предварительных экспериментах в 1960-х годах.

В 1983 году Барбара Макклинток была удостоена Нобелевской премии в области физиологии и медицины. А до этого, в 1970 году, президент Ричард Никсон наградил ее Национальной научной медалью США. Во время церемонии Никсон выразился довольно бессмысленно в научном плане, но признал важность вклада Макклинток. Он сказал: «Я прочел [объяснение вашей научной работы] и должен вам сказать, что я его не понял». И далее: «Но я также должен вам сказать, что, поскольку я не понял, я осознаю, какой это невероятно важный вклад для нашей нации. В этом, по моему мнению, заключается природа науки».

Геном не есть нечто закостенелое и статичное. В геномах бурлит активность. Удваиваются гены, копируются целые геномы. Гены производят копии самих себя и перепрыгивают с места на место.

Представьте себе два типа генов в геноме: функция одних заключается в производстве белков, а другие просто живут, чтобы прыгать повсюду и производить собственные копии. Что с течением времени произойдет в таком случае? При прочих равных условиях копии будут составлять большую часть генома. Это одна из причин, почему две трети нашего генома образовано повторяющимися последовательностями, такими как *LINE1* и *ALU.* Если их не контролировать, они займут все пространство. Единственное, что может остановить распространение этих паразитов, полностью вышедших из-под контроля, — гибель хозяйского организма, тогда со временем они и сами исчезнут. Особи с абсолютно бесконтрольно прыгающими генами погибнут и не передадут их следующему поколению. Эгоистичные гены и их хозяева находятся в напряженных отношениях, фактически в состоянии войны, поскольку эгоистичные гены существуют только для того, чтобы создавать свои копии, и от этого страдает геном хозяина.

Как в *Apple* при Стиве Джобсе, в биологии копирование — мать изобретений: в геноме плагиат служит источником бесчисленных генетических новшеств. Зачастую, как в технологии, бизнесе и экономике, поломки могут приводить к революции. Клетки животных переживают поломки на протяжении миллиардов лет, и, как мы увидим, такие изменения могут приводить к возникновению совершенно новых способов существования.

## Глава 6

## Внутреннее поле битвы

Семена моей научной работы были засеяны во время еженедельного ритуала, который я совершал в бытность аспирантом в 1980-х годах. По четвергам утром я вползал по лестнице на пятый этаж, туда, где находится большая часть запасников Гарвардского музея сравнительной зоологии. Я направлялся к коллекции птиц, расположенной в помещении со скрипящими деревянными полами и полотком высотой в двадцать футов. На стенах коробки и полки со скелетами, перьями и образцами кожи, собранными во время экспедиций XIX и XX веков. Воздух пропитан запахом нафталина, защищающего образцы кожи, — а еще историей орнитологии и науки в целом. Именно эта связь с прошлым меня и привлекала: я приходил сюда, чтобы встретиться с вышедшим на пенсию восьмидесятилетним куратором отдела птиц Эрнстом Майром.

В конце 1980-х годов Майр оставался одним из последних представителей поколения генетиков, палеонтологов и систематиков, создавших эволюционную биологию в середине XX века. Майр написал одну из классических книг того времени, «Животные, виды и эволюция», — гигантский труд, который направлял исследования целого поколения ученых, изучавших формирование новых видов.

Каждую неделю я являлся с каким-нибудь вопросом и выпивал с великим человеком чашку чаю, пока он рассуждал об истории своей науки и давал живые описания идей и людей, участвовавших в ее становлении. Перед каждым визитом я прочесывал литературу, чтобы придумать Майру хорошую тему для воспоминаний. Переносясь с его историями во времени и в пространстве, я чувствовал себя невероятно счастливым, поскольку мне повезло в начале собственного пути в науке получить такой удивительный урок.

Однажды в четверг я пришел с книгой немецкого ученого Рихарда Гольдшмита «Материальные основы эволюции», впервые опубликованной в 1940 году и переизданной в мягком переплете. Когда я показал ее Майру, его лицо покраснело, а глаза уставились на меня с ледяным блеском. Он встал, постоял неподвижно, не замечая моего присутствия на протяжении какого-то времени, показавшегося мне бесконечным. Я пересек какую-то невидимую черту и был практически уверен, что с чаепитиями по четвергам придется распрощаться.

Майр молча направился к старому деревянному шкафу с папками и быстро оглядел его содержимое. Он вернулся с пожелтевшим оттиском одной из статей Гольдшмита и кинул его на стол со словами: «Я написал мою книгу в ответ на ту чушь, которая написана в первом предложении одного абзаца в конце». Услышав этот комментарий, я проштудировал статью, пока не добрался до страницы 96. Ошибиться было невозможно, здесь было больше злобных пометок, чем исходного текста.

Три с половиной десятилетия прошло между публикацией статьи Гольдшмита и яростью Майра. Как могло одно предложение или даже идея вызвать такие сильные переживания и стать причиной создания 811-страничной книги, которая положила начало целому направлению исследований?

Вопрос заключался в том, как изменения в генах могли приводить к новым изобретениям в истории жизни. Традиционная точка зрения гласила, что изобретения возникали со временем постепенно, благодаря небольшим генетическим изменениям на каждой стадии. Эта концепция поддерживалась таким количеством теоретических и экспериментальных работ, что фактически стала аксиомой. Британский статистик сэр Рональд Фишер вывел ее в математическом виде в 1920-х годах, когда пытался связать зарождавшуюся генетику с дарвиновской теорией эволюции. Отчасти логика рассуждений строилась так: если вы что-то меняете в системе случайным образом, значительные изменения скорее нанесут вред и приведут к катастрофе, чем незначительные.

Рассмотрим в качестве примера самолет. Любое случайное изменение, нарушающее нормы, практически наверняка приведет к созданию такого самолета, который не сможет летать. Случайные изменения формы корпуса, расположения, формы или модели двигателя или конфигурации крыльев с большой вероятностью создадут монстра, не способного подняться в воздух. Но небольшие поправки, такие как смена цвета сидений или минимальные изменения размеров, с меньшей вероятностью окажутся катастрофическими. Вообще говоря, они с большей вероятностью повысят эффективность системы, чем значительные изменения, пусть даже косвенным путем. Этот способ рассуждений доминировал в сфере эволюционной биологии на протяжении многих лет — сомневаться в нем было все равно как сомневаться в том, что яблоки падают с дерева под действием силы тяжести.

Гольдшмит, бежавший из нацистской Германии, устроился на работу в США и на протяжении десятилетий изучал мутантов. Переехав в Северную Америку, он внедрился в сферу генетики, не обращая внимания на установившийся *status quo.* Под впечатлением от мутантов с двумя головами или лишними сегментами тела, подобных тем, которых открыл Кэлвин Бриджес, он подумал, что значительные превращения могут происходить в одну стадию в результате одной значительной мутации. Суть этой идеи отразилась в одном из самых известных замечаний Гольдшмита, и именно оно вызвало такой гнев у Майра: «Первая птица вылупилась из яйца рептилии». Не было никаких постепенных превращений; по мнению Гольдшмита, биологические революции происходили за один шаг при смене одного поколения.

Мутантов Гольдшмита стали называть «перспективными монстрами». Монстрами — поскольку они очень сильно отличались от нормы, а перспективными — поскольку с них начинались целые революции в истории жизни. В отношении царства растений, где изменение числа хромосом за один шаг может привести к появлению нового вида, идея Гольдшмита не вызвала возражений. Однако в отношении царства животных дела обстояли иначе.

Идея Гольдшмита незамедлительно подверглась жесточайшим нападкам. Наибольшие сомнения возникали насчет вероятности выживания и репродукции перспективных монстров. Во-первых, мутант должен оказаться жизнеспособным и произвести жизнеспособное потомство. К тому времени было хорошо известно, что большинство мутантов, не говоря уже о мутантах со значительными изменениями, либо стерильны, либо умирают, не достигнув репродуктивного возраста. Но даже если мутант выжил и способен к размножению, его судьба все еще остается неопределенной. Он не может дать потомство, если оказался единственным подобным мутантом в популяции: ему нужен партнер с такой же мутацией. Чтобы перспективные монстры Гольдшмита могли за один шаг произвести революцию в истории жизни, необходима целая серия маловероятных событий: значительная мутация должна привести к появлению жизнеспособной взрослой особи; она должна произойти одновременно у особей и мужского, и женского пола; некоторые из этих особей должны найти друг друга, спариться и произвести потомство, которое, в свою очередь, тоже сможет воспроизводиться.

Когда я изучал биологию в 1970-х годах, Гольдшмит по-прежнему считался кем-то вроде парии или еретика, отважившегося опубликовать очевидно ошибочную информацию. Мало того что он такую информацию публиковал, он, по-видимому, радовался роли «белой вороны» и последние десятилетия научной деятельности занимался тем, что защищал перспективных монстров, часто осмеиваемый публикой.

Майр, Гольдшмит и их современники спорили по поводу одного из главных вопросов, касающихся разнообразия жизни: как происходят важнейшие эволюционные изменения. Идея перспективных монстров Гольдшмита казалась маловероятной, и вопрос оставался открытым. Постепенные изменения не вызывали разногласий; биологи уже давно знали, что небольшие постепенные генетические изменения могут приводить к массивным революционным преобразованиям за миллионы лет — за отрезки времени, измеряемые по геологической шкале. При анализе окаменелостей возникали более трудные загадки. Рассмотрим для примера появление скелета — одно из важнейших событий в истории нашего вида. Миллионы лет жили на Земле наши червеобразные предки с телами без костей. Кость имеет характерную структуру со строго организованными слоями клеток, производящих специфические белки и кристаллические образования, которые придают скелету прочность и регулируют направление роста костей. Появление скелета позволило нашим предкам увеличить размер и силу, чтобы разыскивать добычу, избегать хищников и перемещаться. Это изобретение стало возможным благодаря появлению нового типа клеток, способных производить белки, необходимые для формирования, питания и роста скелета. Но самые разные ткани, будь то ткани кожи, нервов или костей, состоят из клеток, производящих сотни различных белков. Нервные клетки отличаются от клеток скелета, поскольку синтезируют многие белки, которые обеспечивают возможность проводить нервные импульсы. Понятное дело, в скелете и производящих его клетках таких белков нет. Аналогичным образом хрящи, сухожилия и кости состоят из белков, которых нет в нервных клетках. И скелет — всего лишь один пример: за историю жизни животных длительностью около 600 миллионов лет возникли сотни новых тканей, обеспечивших новые способы питания, пищеварения, передвижения и репродукции.

Вот в этом и заключается трудность: для появления новых клеток и тканей из клеток и тканей предков требуются изменения сотен генов. Как могут возникать новые клетки и ткани, если для этого в геноме одновременно должно произойти множество разрозненных мутаций? Если невелика вероятность одной инкрементной мутации, одновременное появление сотен таких мутаций просто невозможно себе представить. Это сравнимо с выигрышем джекпота не на одной рулетке в казино, а на всех рулетках одновременно.

### Беременность со смыслом

В спортивном зале моего коллегу из Чикагского университета Винни Линча трудно не заметить: его руки и ноги покрыты изображениями всевозможных существ, благодаря чему он выделяется даже на фоне татуированных студентов. На его конечностях представлены сцены из речной жизни рыб и стрекоз.

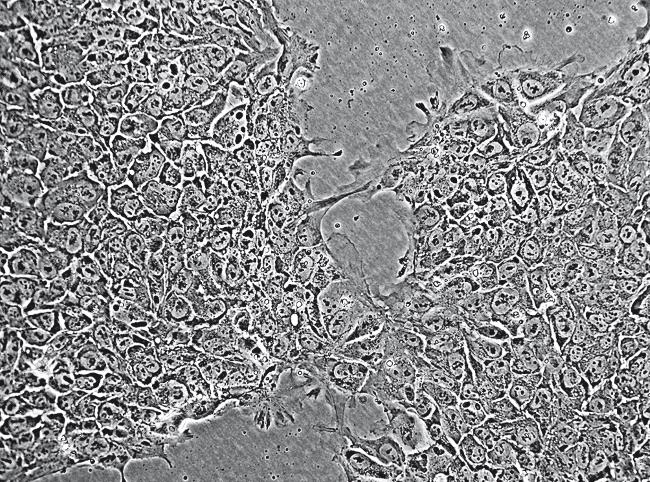
Картинка речной жизни — дань уважения экосистеме реки Гудзон, с детства воспитавшей в Линче любовь к науке. Он рос в городе на берегу реки и интересовался живущими у воды существами. Он записывал, зарисовывал и читал все, что касалось разных животных, и в воображении переносился в другой мир. К сожалению, интерес к разнообразию жизни не помог школьной успеваемости. Он не преуспел, поскольку, по его собственному объяснению, «не слушал преподавателей», а рассматривал через окно птиц и насекомых.

К счастью, одна учительница биологии распознала его идиллический мир и позволила ему сидеть на последней парте с книгами и атласами, по которым потом его опрашивала. Этот опыт, предложенный мудрым преподавателем, подтолкнул Линча к изучению биологии. С тех пор он изучает происхождение разнообразия в мире животных: не просто как животные живут, едят и передвигаются, но как они эволюционировали от древних предков за миллионы лет. Он специализируется на решении этих глубоких вопросов с помощью передовых технологий.

Для прогресса в биологии одинаково важно ставить правильные вопросы и находить экспериментальные системы для их изучения. Т. X. Морган нашел подход к генетике через дрозофил. Барбара Макклинток подошла к пониманию работы генов через изучение кукурузы. Винни Линч ищет ответы на загадки революционных превращений в истории жизни с помощью децидуальных стромальных клеток.

Когда Линч рассказывает о децидуальных стромальных клетках, его глаза расширяются. В тот раз, когда мы с ним впервые о них заговорили, он сентиментально заявил, что это одни из «самых прекрасных клеток тела». Я допускаю, что это похоже на высказывание фанатика, но когда я увидел эти клетки под микроскопом, я с ним согласился. Многие клетки при сильном увеличении похожи на одинаковые маленькие пятнышки. Но не эти. Эти клетки с большими красными телами и обильной соединительной тканью между ними выглядят почти буйными, если можно применить подобный эпитет к клеткам.

Однако Линч видит не только эстетическую, но и научную красоту децидуальных стромальных клеток. В них содержится ключ к происхождению одного из важнейших изобретений в истории жизни — беременности. Большинство рыб, птиц и земноводных и даже самые примитивные млекопитающие вылупляются из яиц. У них нет механизма беременности, как у млекопитающих, у которых эмбрион развивается внутри тела матери и снабжается ее кровью. Нет у них и децидуальных стромальных клеток.



Прекрасные клетки: децидуальные стромальные клетки

Беременность — процесс совершенно естественный и вместе с тем необычайно странный. Сперматозоиды маневрируют через матку и фаллопиевы трубы, чтобы в конечном итоге найти яйцеклетку. Затем один сперматозоид (в редких случаях несколько) проникает в яйцеклетку и запускает цепь событий. Геномы сперматозоида и яйцеклетки сливаются, и из двух клеток образуется одна. Со временем эта клетка превращается в тело, состоящее из миллиардов клеток, расположенных в строго определенном порядке. Формируются плацента и пуповина, связывающие мать с плодом, устроившимся под защитой матки. Чтобы матка могла удержать плод, необходимо формирование целого ряда новых структур.

Оплодотворение вызывает множество изменений и в теле матери. В матке формируются специализированные клетки, обеспечивающие связь матери с плодом и тесный контакт их кровеносных систем. Эти клетки помогают преодолеть то обстоятельство, что плод содержит гены и белки, доставшиеся ему от отца, и является чужеродным организмом внутри тела матери. Всегда существует риск, что иммунная система матери займется поиском и разрушением отцовских белков и уничтожит плод. Специализированные клетки подавляют такую реакцию. Децидуальные стромальные клетки как раз и совершают значительную часть этого волшебства — от нейтрализации материнского иммунного ответа до обеспечения плода питательными веществами.

Триггером для формирования этих клеток и начала многих превращений в матке служит всплеск гормона прогестерона в крови матери. Каждый месяц в крови женщины происходит подъем концентрации прогестерона, и матка начинает готовиться к беременности. Контактируя с клетками матки, прогестерон заставляет их множиться и изменяться, что приводит к утолщению выстилки матки — эндометрии. Рост уровня прогестерона приводит к превращению клеток, называемых фибробластами, в децидуальные клетки стромы. Если в этом месяце зачатие не происходит, клетки отслаиваются. Но если возникает беременность и яичники начинают производить прогестерон, тогда продолжается рост клеток и богатой клеточной среды выстилки матки, и формируются и начинают работать децидуальные клетки.

Увлеченность Линча этими клетками началась с одного научного доклада, который он услышал в Техасе, когда учился в аспирантуре Йельского университета. Исследователь, рассказывавший о беременности, показал изображения децидуальных стромальных клеток. Линч узнал, что у них есть особое свойство: их можно получать на чашках. Исследователь обнаружил, что, если взять нормальные фибробласты из любой части тела, поместить их на чашку Петри и добавить смесь прогестерона и еще некоторых химических веществ, можно получить нормальные децидуальные стромальные клетки. Линч тогда этого не знал, но такую работу делали в Йельском университете буквально в соседней лаборатории.

Линч быстро научился производить децидуальные клетки в контролируемых лабораторных условиях. Теперь он мог анализировать их геном, чтобы понять, как они появились примерно миллион лет назад. В его распоряжении была очень мощная современная технология с использованием невероятно быстрых секвенаторов. С помощью этой технологии он мог проанализировать клетку или даже целую ткань и определить последовательность каждого активного гена — всех активных генов одновременно.

Только представьте себе, что можно делать с помощью подобных технологий. Если различие между клетками определяется активированными в них генами, идентификация всей совокупности генов, активированных в разных клетках, становится важнейшим этапом в понимании различий между клетками. Вспомните, что нервные клетки и клетки костной ткани различаются, поскольку в них синтезируются белки на основании разных генов. Аналогичным образом децидуальные стромальные клетки отличаются от фибробластов набором активированных генов. Линч мог посмотреть на одну клетку и сравнить ее с другой, чтобы ответить на важнейший вопрос: каковы различия в активности генов в этих двух клетках? Один ли ген определяет все различия или несколько генов, действующих сообща, и что это за гены?

Линч брал фибробласты, помещал их на чашку, обрабатывал прогестероном и превращал в децидуальные стромальные клетки. А затем смотрел, какие гены в них активируются. Результат был потрясающим и неожиданным. Происхождение децидуальных клеток было связано не с активацией какого-то одного гена или нескольких. Одновременно включались сотни генов.

Децидуальные стромальные клетки есть только у млекопитающих: никакие другие существа подобных клеток не имеют. Их возникновение — ключевой этап в формировании механизма беременности. Но здесь-то и кроется проблема. Как могла возникнуть беременность, если для образования этих клеток требуется одновременное включение сотен генов? Для этого необходимо, чтобы в разных участках генома одновременно произошли сотни мутаций.

Для ответа на эти вопросы Линчу нужно было проанализировать каждый из сотен генов, формирующих децидуальные клетки.

Чтобы понять суть следующих манипуляций Линча, нам нужно остановиться и обсудить, что заставляет гены активироваться и превращать фибробласт в децидуальную клетку. Вспомните, что в геноме существуют переключатели, которые при соответствующих условиях включают и выключают гены. Чаще всего переключатели располагаются в непосредственной близости от активируемых ими генов. Поскольку триггером образования децидуальных стромальных клеток является прогестерон, резонно предположить, что переключатели должны на него реагировать. Генетические переключатели должны быть связаны с последовательностями, распознающими прогестерон. В присутствии прогестерона переключатель активирует ген, и на основании гена начинает синтезироваться белок.

Эта идея позволила Линчу подобрать метод анализа генома. Ему следовало искать генетические переключатели, в которых есть специфические участки, распознающие прогестерон. Эти участки должны содержать последовательности, с которыми может связываться гормон, и в случае удачи он мог найти их путем сравнения своих генов с компьютерными базами данных.

Именно это он и обнаружил. Почти все гены из сотни генов, участвующих в формировании децидуальных стромальных клеток, имеют реагирующий на прогестерон переключатель. Но каким бы интересным ни было открытие Линча, оно слабо помогало ответить на вопрос, который интересовал его в первую очередь. Каким-то образом в момент возникновения механизма беременности сотни генов начали активироваться в ответ на прогестерон. Поскольку в ответ на сигнал прогестерона включаются сотни генов, в геноме должны были существовать сотни реагирующих на прогестерон переключателей, расположенных у каждого активируемого гормоном гена. Но это не простая мутация ДНК, как при замене одной буквы генетического кода. Линч понимал, что, чтобы дать начало децидуальным стромальным клеткам, множество букв в сотнях мест во всем геноме должны были измениться одновременно. Это было не просто маловероятно, это было невозможно.

Поскольку каждый новый эксперимент понижал вероятность такого происхождения клеток, Линч обратился к анализу структуры генетических переключателей. Может быть, в них есть нечто общее, что позволит прояснить ситуацию? Он стал подробно анализировать последовательности переключателей, используя компьютерную программу для поиска сходных фрагментов. И нашел простую последовательность, которая присутствовала практически во всех переключателях. Выискивая эту последовательность в гигантской базе данных, содержащей все известные последовательности, он нашел ответ: в каждом генетическом переключателе содержался сигнал прыгающего гена — гена такого типа, какой Макклинток обнаружила в кукурузе. Как мы видели ранее, эти гены создают собственные копии и повсеместно встраиваются в геном. Макклинток считала их разрушителями: перепрыгивая на новое место и встраиваясь в последовательность другого гена, они могут нарушать функцию этого гена и вызывать патологию. Линч увидел нечто другое.

Этот простой механизм мог обеспечить сложное, почти невероятное изобретение. Сотням генов не нужно было мутировать независимым образом. Линч видел, что в одном прыгающем гене произошла мутация, превратившая обычную последовательность в переключатель, реагирующий на прогестерон. Затем эта мутация распространилась по геному, поскольку прыгающий ген с переключателем удваивался, прыгал и приземлялся в новых местах. Прыгающие гены чрезвычайно быстро распространили переключатели по всему геному. Если они оказывались вблизи какого-то гена, этот ген приобретал способность включаться в ответ на сигнал прогестерона. Так сотни генов получили способность активироваться при беременности. Генетическое изменение, связанное с координацией сотен генов, может происходить не в результате сотен независимых мутаций, а в результате распространения в геноме прыгающих генов с единственной мутацией. Таким образом, генетические изменения могут распространяться очень быстро, поскольку гены перепрыгивают с места на место, создают свои копии и приземляются в других местах.

Прыгающие гены — невероятно эгоистичные элементы генома: они могут удваиваться, прыгать, множиться и распространяться по геному. Линч обнаружил, что иногда прыгающие гены могут содержать полезные мутации, обеспечивающие совершенно новые возможности.

В геноме идет война между прыгающими генами и остальной ДНК. Напряжение между эгоистичными генами и силами, стремящимися удержать их под контролем, существует в геноме постоянно. ДНК имеет скрытые механизмы для контроля прыгающих генов. В одном из этих механизмов задействована короткая последовательность ДНК, действующая как охотник-убийца, способный заставить прыгающие гены замолчать: она прикрепляется к той части гена, которая отвечает за перемещение, и буквально привязывает белок, мешающий гену прыгать. Нейтрализованный таким образом ген не прыгает, а остается на месте. Этот механизм отключения контролирует перемещение прыгающих генов, не давая им размножаться в такой степени, чтобы нарушать работу генома. Этот же механизм может служить для «одомашнивания» прыгающих генов. Если прыгающий ген содержит потенциально полезную последовательность, охотники за прыгающими генами могут ограничить их способность к перемещению и заставить остаться на месте и играть новую роль. Они могут отключить часть, ответственную за перемещения, но сохранить полезную мутацию.

Вот что обнаружил Линч при анализе своих переключателей: каждый переключатель, участвующий в образовании децидуальных стромальных клеток, имеет специфическую последовательность, вид которой говорит о том, что она исходно произошла от прыгающего гена. Но этот ген имел особенность: в нем не хватало одного фрагмента ДНК — именно того, который позволяет генам прыгать. Похоже, генетический код был изменен таким образом, что ген не смог перемещаться, а остался на месте и стал выполнять работу по производству децидуальных стромальных клеток. Не имеющий возможности прыгать ген с подрезанными пружинами принимался за работу там, где приземлился.

То, что Линч обнаружил в отношении беременности, открыло окно в гораздо более широкий мир. Геномы находятся в состоянии внутренней войны между прыгающими генами и силами, пытающимися их удержать. В этой войне рождаются изобретения, поскольку единственная мутация может распространиться по геному и со временем привести к революции.

Эти изменения — не то же самое, что перспективные монстры Гольдшмита. Революционные мутации не происходят в один присест. В каком-то участке генома может возникнуть небольшое изменение, но если измененная последовательность связывается с прыгающим геном, у следующих поколений она множится и распространяется.

Однако внутри генома идет и другая, гораздо более масштабная война, и об этом опять же рассказывает механизм беременности.

### Приручаем взломщика

В плаценте, на границе между плодом и матерью, действует один весьма специфический белок — синцитии. Он локализуется в этой области и играет роль регулировщика движения в обмене питательными веществами и отходами жизнедеятельности между матерью и плодом. Многочисленные наблюдения показывают, что этот белок жизненно важен для здоровья эмбриона. Когда исследователи повреждали у мышей ген синцитина, животные росли и жили нормально, но не могли воспроизводиться. После оплодотворения плацента не формировалась, и эмбрион не выживал. Без синцитина мать не может создать функциональную плаценту, и плод не имеет возможности получать питательные вещества. Дефекты синцитина вызывают целый ряд нарушений в процессе беременности и у человека. У женщин с преэклампсией ген синцитина поврежден: белок производится, но не может правильно выполнять свою работу. В результате в плаценте запускается серия реакций, приводящих к патологическому повышению кровяного давления.

Исследователи из французской биохимической лаборатории начали изучать структуру белка, анализируя последовательность его гена. Как мы обсуждали выше в связи с работой Линча, если известна последовательность гена, ее можно проанализировать с помощью компьютерных методов и сравнить с последовательностями других генов, содержащихся в базах данных. Программа распознавания последовательностей проверяет целые гены и их отдельные короткие фрагменты на наличие какого-либо сходства с другими генами, которые уже были секвенированы. За несколько последних десятилетий в базы данных поступила информация о миллионах последовательностей белков и генов самых разных живых существ от микробов до слонов. Сравнительный анализ показал, что многие гены являются представителями семейств генов, возникших в результате удвоения, о чем мы говорили в главе 5. В случае синцитина исследователи также пытались найти сходство с другими белками, чтобы понять, что этот белок делает в процессе беременности.

Поиски выявили загадочное обстоятельство. Анализ баз данных показал, что синцитии не похож на белки каких-либо других животных. Не имеет он сходства и с молекулами из растений или бактерий. Найденные компьютером совпадения оказались неожиданными и непонятными: последовательность синцитина очень похожа на вирусную и местами идентична последовательности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), который вызывает СПИД. Почему у вируса такого рода обнаруживается сходство с белком млекопитающих, причем столь важным для поддержания беременности?

Прежде чем заняться синцитином, исследователям пришлось стать экспертами по вирусам. Вирусы — это кочевые молекулярные паразиты. В их геномах нет ничего, кроме генов, необходимых для инфицирования и репродукции. Они внедряются в клетки, проникают в ядро и в сам геном. Встроившись в ДНК, они начинают контролировать процесс и заставляют хозяйский геном производить копии вируса и вирусные белки вместо белков хозяина. Каждая инфицированная клетка хозяйского организма превращается в фабрику, производящую миллионы вирусных частиц. Чтобы вирус, подобный ВИЧ, мог перебираться из одной клетки в другую, ему нужно синтезировать белок, вызывающий слипание хозяйских клеток. Такой белок заставляет клетки сближаться и создает пути для переноса вирусов из одной клетки в другую. Он локализуется на границе между клетками и контролирует обмен между ними. Вам это ничего не напоминает? Наверное, напоминает, поскольку именно так действует синцитии в человеческой плаценте. Синцитии сближает между собой клетки плаценты и контролирует обмен молекулами между клетками матери и плода.

Чем больше исследователи узнавали, тем больше убеждались в том, что синцитии — истинный вирусный белок, потерявший способность инфицировать другие клетки. Это сходство между белками млекопитающих и вирусов привело к появлению новой идеи. В какой-то момент в отдаленном прошлом вирус внедрился в геном нашего предка. Этот вирус содержал версию синцитина. Но вирус не заставил геном нашего предка производить бесчисленные копии вирусных частиц, а был нейтрализован, потерял инфицирующую способность и был направлен новым хозяином на другую работу. Наш геном находится в беспрерывной войне с вирусами. В данном случае благодаря пока неизвестным нам механизмам инфекционная часть вируса отключилась, и вирус стал использоваться для производства синцитина в плаценте. Вирус принес в организм хозяина белок, а его собственный геном был вскрыт и использован для хозяйских нужд.

Далее исследователи проанализировали структуру синцитина у разных млекопитающих и обнаружили, что мышиная версия отличается от версии приматов. Сравнение баз данных показало, что появление синцитинов у разных млекопитающих произошло в результате разных вирусных инфекций. Версия приматов появилась тогда, когда вирус поразил общего предка всех ныне живущих приматов. Синцитины грызунов и других млекопитающих возникли в результате другого события, и у них свои версии этих белков. Поэтому приматы, грызуны и другие млекопитающие имеют разные версии синцитинов, произошедшие от разных захватчиков.

Наша ДНК — не только наследство наших предков. Вирусы встраивались в нашу ДНК и были пристроены к работе: борьба наших предков с ними была одним из многих источников изобретений.

### Память зомби

В детстве, пока Джейсон Шеферд жил в Новой Зеландии и в Южной Африке, он все время приставал к матери с разными вопросами, и однажды она заявила ему, что он должен стать ученым и ответить на все свои вопросы самостоятельно. К окончанию средней школы он уже знал, что хочет заниматься медициной. Он начал интенсивный курс обучения, чтобы за несколько лет получить как предварительное, так и полное медицинское образование. В первый год обучения он прочел известную книгу Оливера Сакса «Человек, который принял жену за шляпу». И эта книга изменила его жизнь. Вдохновленный Саксом, Шеферд перестал заниматься по медицинской программе и ринулся изучать молекулы и клетки, заставляющие работать наш мозг. Как он сам рассказывает, он искал ответ на вопрос, что делает нас людьми. Полем научной деятельности Шеферда стала память и ее потеря. Наша способность вспоминать прошлое в значительной степени определяет нашу способность учиться, наши отношения с другими людьми и функционирование в мире. Это вовсе не отвлеченная тема. Одна из самых серьезных задач нашего общества — борьба с нейродегенеративными заболеваниями. С увеличением продолжительности жизни старение мозга становится еще более серьезной проблемой. Потеря памяти и когнитивной функции сопряжены с чрезвычайно тяжелой эмоциональной, социальной и финансовой нагрузкой.

В последний год обучения в университете, подбирая тему дипломной работы по нейробиологии, Шеферд наткнулся на статью о гене *Аге,* вероятно участвующем в механизме формирования памяти. Когда мыши обучаются, у них этот ген включен. Более того, он проявляет активность в головном мозге в пространстве между нервными клетками. Возможно, ген *Аге* относится к числу генов, играющих важную роль в механизме памяти.

Через несколько лет после поступления Шеферда в университет развитие технологии достигло такого уровня, что ученые смогли создать мышей без гена *Аге.* Животные выживали, но имели целый ряд дефектов. Когда их запускали в лабиринт с сыром в середине, они могли добраться до сыра, но на следующий день не помнили устройство лабиринта. Мыши с нормальной памятью обычно его запоминают. В серии последовательных экспериментов выяснялось, что у мышей имеется специфический дефект формирования памяти. Известно, что у людей мутации гена *Аге* связаны с целым рядом неврологических нарушений, от болезни Альцгеймера до шизофрении.

Центром внимания Шеферда стали механизмы памяти и ген Аге. Он поступил в аспирантуру, чтобы изучать Аге с одним из тех ученых, которые впервые установили роль этого гена в поведении. После окончания аспирантуры он работал с человеком, определившим местонахождение гена *Аге* в геноме. В голове у Шеферда ген Аге присутствовал и в прямом, и в переносном смысле.

Обустроив собственную лабораторию в Университете Юты, Шеферд разработал экспериментальные методы для исследования работы белкового продукта гена *Аге.* Действительно, этот белок вовлечен в проведение сигналов между нервными клетками, важных для памяти и обучения. Чтобы ответить на свои вопросы, Шеферду предстояло выделить белок и изучить его структуру.

Очистка белка представляет собой многостадийную процедуру, суть которой заключается в отделении искомого белка от остального содержимого клетки. Процесс начинается с химического размягчения ткани (в данном случае ткани головного мозга) до жидкого состояния, а затем она поэтапно обрабатывается для отделения искомого белка от остальных белков. Этот белковый суп пропускают через серию колонок, на каждой из которых происходит отделение различных примесей. На одном из последних этапов жидкость пропускают через стеклянную колонку, заполненную специфическим гелем. На геле отделяются остаточные примеси и другие белки, и проходящая через него жидкость содержит только очищенный искомый белок. Шеферд провел все стадии процесса, получая на каждой стадии небольшое количество жидкости. Он нанес жидкость на последнюю стеклянную колонку — и не получил ничего. С колонки ничего не сходило. Он заменил гель новым. Опять ничего. Определенно, что-то забивало колонку. Исследователи опробовали другие колонки, но они по-прежнему оказывались засоренными. Попробовали варьировать концентрации разных растворов — помеха сохранялась.

Ассистенту Шеферда пришла в голову мысль: может быть, засорение колонки связано с каким-то особым свойством белкового продукта гена *Аге?* Может быть, это не ошибка, а что-то, что говорит о структуре самой молекулы? Шеферд и его ассистент отобрали засорявшую колонки жидкость для анализа под электронным микроскопом, позволявшим при сверхсильном увеличении увидеть структуру белка на экране компьютера. То, что они увидели, было настолько удивительным, что Шеферд воскликнул: «Что тут происходит?»

Белок образовывал полые сферы, причем такие большие, что они скапливались в пространстве между частицами геля. Шеферд видел похожие сферы раньше, когда собирался стать врачом. Структура этих сфер была идентична структуре некоторых вирусов, которые перемещаются из клетки в клетку в процессе инфицирования.

Шеферд работает в исследовательском отделе медицинского центра Университета Юты, так что он отправился в другой отдел, где работает группа, изучающая ВИЧ. ВИЧ перемещается из клетки в клетку в белковой капсуле (капсиде), содержащей генетическую информацию. Шеферд показал вирусологам изображения, полученные с помощью электронного микроскопа, и попросил их разобраться, что это за удивительные сферы. Специалисты по ВИЧ предположили, что это какой-то вирус типа ВИЧ: они не видели разницы между капсидом *Аге* и капсидом ВИЧ. Оба состояли из четырех разных белковых цепочек и имели одинаковую молекулярную структуру, вплоть до расположения атомов в петлях и складках. Подобно анатомам, которые изучают кости и дают им названия, биохимики тоже дают названия молекулярным структурам. Одной из характерных особенностей молекулярной структуры ВИЧ является петля, называемая цинковым пальцем. *Аге* тоже имеет такую структуру.

Становилось ясно, что белок *Аге* практически идентичен белку из вируса типа ВИЧ. И обе молекулы функционируют одним и тем же образом: они переносят небольшие фрагменты генетического материала из одной клетки в другую. Как мы видели, синцитии тоже напоминает белок ВИЧ, хотя и в другом аспекте.

Совместно с генетиками группа Шеферда построила карту *Аге* и просканировала геномные базы данных для царства животных в поисках других существ с такими же генами. В процессе анализа структуры и распространенности гена всплыла история о древних инфекциях. Все наземные животные имеют ген *Аге,* а у рыб его нет. Это означает, что примерно 375 миллионов лет назад вирус внедрился в геном общего предка всех наземных животных. Мне нравится думать, что первым был инфицирован какой-то близкий родственник рыбы *Tiktaalik.* Когда вирус проник в организм хозяина, он принес с собой способность производить специфический белок, некую версию белка Аге. В норме этот белок позволяет вирусу перемещаться из клетки в клетку и распространяться. Но в данном случае вирусный ген встроился в геном рыбы в таком месте, что белок стал проявлять активность в головном мозге и усиливать память. Зараженные вирусом особи получили биологический дар. Вирус был вскрыт, нейтрализован и приручен для выполнения новой функции в головном мозге. Наша способность читать, писать и вспоминать моменты нашей жизни возникла благодаря древнейшей вирусной инфекции, случившейся тогда, когда рыбы делали свои первые шаги по суше.

Горя желанием обнародовать свои результаты, Шеферд отправился на конференцию по нейробиологии и поведению. До него выступала исследовательница, работавшая с дрозофилами. Она показала, что у дрозофил есть ген *Аге.* У них, как и у нас, он проявляет активность в пространстве между нейронами. Кроме того, у дрозофил белок Аге формирует полые капсулы, переносящие молекулы от одной нервной клетки к другой. Однако *Аге* дрозофилы по виду отличается от *Аге* наземных животных. Он был приобретен при другой встрече с вирусами.

Каким образом геному удается приручить вирус и пристроить к делу, а не дать ему инфицировать организм? Точного ответа нет, но есть множество предположений. Давайте представим себе судьбу вируса и хозяина в нескольких ситуациях. Если инфицирующая способность вируса очень высока, он убьет хозяина и не будет передан следующему поколению. Если вирус действует сравнительно мягко или приносит пользу, он внедрится в геном и там останется. Если он внедряется в геном яйцеклетки или сперматозоида, он передается потомству. Со временем, если такой вирус приносит большую пользу, скажем, обеспечивает хозяина более эффективной плацентой или памятью, естественный отбор может оставить его на месте и даже повысить его эффективность.

Геном похож на сцены из второсортного фильма о населенном призраками кладбище. Повсюду мы находим куски и фрагменты древних вирусов: по некоторым оценкам, 8 % нашего генома составлено из последовательностей мертвых вирусов; по последним данным, в нем содержится более ста тысяч вирусных последовательностей. Некоторые из этих ископаемых вирусов сохранили свою функцию и производят белки, задействованные в механизмах беременности, памяти и множестве других активностей, о которых мы узнали за последние пять лет. От прочих остались лишь мертвые тела, сохранившиеся там, где они встроились в геном, и их ждут распад и исчезновение.

В геномах продолжается борьба. Какие-то фрагменты генетического материала существуют для того, чтобы делать новые копии самих себя. Они могут быть иноземными захватчиками, такими как вирусы, которые проникают в геном, чтобы подчинить его себе. Они также могут быть частями нашего собственного генома, такими как прыгающие гены, которые размножаются и повсюду встраиваются. Иногда, когда эти эгоистичные генетические элементы приземляются в специфических местах, их можно применить для создания новых тканей, например эндометрии, или реализации новых функций, например памяти или обучения. Генетические мутации могут широко распространиться в геноме при смене всего нескольких поколений. И если вирусы попадают в организмы разных видов, у разных существ независимым путем могут происходить похожие генетические изменения.

После неловкого эпизода с Гольдшмитом наши встречи с Майром за чаем по четвергам продолжались еще два года. Во время последних встреч я заметил, что Майр вопреки собственному желанию начинал испытывать все больше уважения к попыткам Гольдшмита связать экспериментальные данные генетики и биологии развития с главными событиями, запечатленными в виде окаменелостей. К середине 1980-х годов он уже знал, что со стороны молекулярной биологии грядет революция, и рекомендовал попадавшим под его влияние старшим студентам следить за событиями в этой области исследований.

Как могла бы по этому поводу заметить Лилиан Хеллман, ничто не начинается тогда *или там,* когда и *где* вам кажется. Геномы — не статичные последовательности, напротив, они весьма изменчивы под влиянием атак вирусов и прыгающих генов. Генетические мутации могут распространяться по всему геному и в организмах разных видов. Изменения в геноме могут происходить быстро, похожие генетические мутации могут независимым образом возникать у разных существ, и геномы разных видов могут смешиваться и сливаться, создавая биологические новшества.

## Глава 7

## Кости брошены

На последнем году аспирантуры я оплачивал обучение, работая охранником на химическом факультете в ночную смену, а днем помогал преподавателям вести занятия. Поскольку в три часа утра на химическом факультете обитают лишь немногочисленные ночные совы, я совершал обход, а потом спокойно погружался в изучение классической литературы по палеонтологии. Перед концом смены я занимался собственными исследованиями и помогал вести палеонтологию в рамках большого лекционного курса. В этот период я узнал о важных идеях и спорах. Свою роль сыграло и то, что я был одним из ассистентов покойного Стивена Джея Гулда во время его популярного курса об истории жизни.

В середине 1980-х годов Гулд стал одной из самых знаменитых фигур в эволюционной биологии и использовал свой авторитет палеонтолога, чтобы развивать радикальные взгляды в дискуссии о механизмах появления новых видов и эволюционных изменений. Этот университетский курс посещало около шести сотен студентов, которые выбирали его по требованию образовательной программы и вряд ли собирались специализироваться в точных науках. Это была идеальная аудитория, на которой Гулд мог опробовать свои новые теории и способы их изложения. В осенний семестр по вторникам и четвергам он в присущей ему театральной манере выступал перед студентами, которые либо с восхищением следили за ним с передних рядов, либо расслабленно дремали на задних рядах.

В этот период Гулд рассуждал о катаклизмах в истории жизни. Пять раз за последние 500 миллионов лет с лица Земли внезапно исчезали виды организмов, доминировавшие на протяжении длительного времени. Самый известный пример — вымирание динозавров. Около 65 миллионов лет назад исчезли динозавры, морские земноводные, птерозавры и многие виды беспозвоночных обитателей океанов. Также в мире сократилось разнообразие видов растений. Камни свидетельствуют о том, что вероятной причиной этого события было столкновение Земли с крупным астероидом, приведшее к значительному изменению климата на планете и повсеместному разрушению экосистем, сопровождавшемуся быстрым исчезновением многих видов животных. С уходом динозавров и других существ появилась возможность для распространения млекопитающих, воспользовавшихся отсутствием крупных хищников и конкурентов.

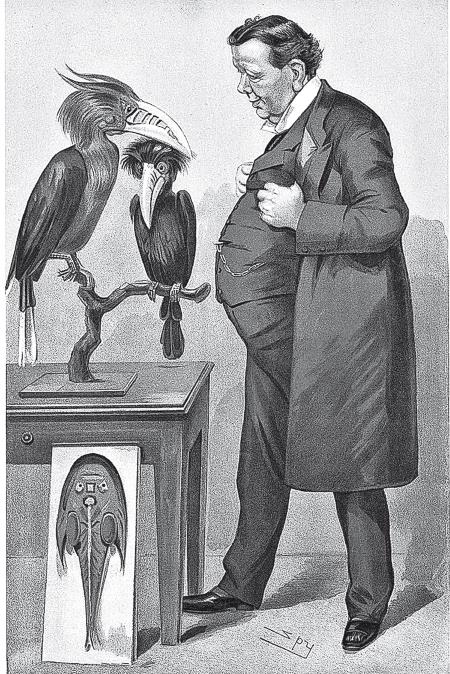
На одной из лекций Гулд рассматривал гипотетические вопросы типа «что бы было, если бы». Что бы было, если бы астероид не врезался в Землю и динозавры и другие существа выжили? Что бы было, если бы не произошли многие из кажущихся случайными событий в истории: как бы выглядел наш мир? Гулд читал эту лекцию перед зимними каникулами, после ежегодного показа фильма Фрэнка Капры «Эта замечательная жизнь» и привел аналогию из фильма. Главный герой Джордж Бейли готов покончить с собой, бросившись с моста, но тут появляется ангел, дающий ему возможность перенестись в будущее и посмотреть, как его самоубийство повлияет на жизнь родного городка. Без Бейли Бедфорд-Фоллс[[17]](#footnote-17)в штате Нью-Йорк изменился в худшую сторону. Гулд провел параллели между падением астероида и гибелью Джорджа Бейли и между жизнью на Земле и судьбой жителей Бедфорд-Фоллса. Если бы 65 миллионов лет назад астероид не врезался в Землю, возможно, динозавры продолжали бы жить и млекопитающие никогда не достигли бы расцвета. Вообще говоря, если бы не это случайное столкновение нашей планеты с каменной глыбой, нас могло бы не быть.

Это соударение — лишь один пример из целой череды бесчисленных и кажущихся случайными событий, произошедших за четыре миллиарда лет и приведших к тому, что сегодня мы живем на этой планете. Как жизнь каждого из нас формируется под влиянием многочисленных случайных встреч, разговоров и обстоятельств, так и история жизни формировалась через изменения космоса, планет и геномов. Позже лекция Гулда стала основой для его бестселлера «Удивительная жизнь». В книге Гулд распространил подход «что, если» на поворотные моменты в истории жизни. Природный мир, который мы видим сегодня, включая наше с вами существование, является продуктом бесчисленных случайных событий. Переиграйте историю жизни, хоть чуть-чуть изменив любое из них, и наш мир, в том числе и наше существование, будет совершенно другим.

Впрочем, последние научные данные вкупе с результатами почти столетних исследований подводят к иному выводу. Переиграйте историю жизни с другими случайными событиями, и, возможно, некоторые результаты не так уж сильно изменятся.

### Вырожденцы

Сэр Рэй Ланкестер (1847—1929) был крупным человеком — и по росту, и по обхвату. Он отличался говорливостью, категоричностью и боевым настроем. Он вырос в семье физика, развивавшего в сыне интерес к изучению природы, и с самого детства готовился к карьере ученого. В 1860-х годах он учился в Оксфорде у ведущих светил того времени.



Сэр Рэй Ланкестер

После публикации книги «О происхождении видов» ярым защитником теории Дарвина стал Томас Гексли, которого прозвали «бульдогом Дарвина». Ничего удивительного, что Ланкестер познакомился с Гексли. У Ланкестера был такой воинственный характер, что современные историки науки прозвали его «бульдогом Гексли». Он так яростно и иногда даже агрессивно спорил, что самому Гексли порой приходилось его утихомиривать.

Ланкестер стал разоблачителем теорий о паранормальных явлениях, чрезвычайно популярных в викторианскую эпоху. Известен случай, когда он разоблачил американского медиума Генри Слэйда на сеансе в Лондоне. Слэйд был известен тем, что во время его спиритических сеансов на грифельной доске под столом возникали сделанные мелом записи, передававшие сообщения из мира духов. Пользуясь своими внушительными габаритами, во время одного сеанса Ланкестер выхватил доску еще до начала демонстрации и предъявил уже заготовленные записи. Ланкестер был достаточно рьян, чтобы открыть против Слэйда судебный процесс.

В науке Ланкестером двигал такой же неистовый скептицизм, как при разоблачении обмана. После Оксфорда он изучал анатомию на практике при Зоологической станции в Неаполе и стал экспертом по моллюскам, морским улиткам и креветкам. В его руках анатомия этих существ выдавала свои секреты, и он продолжал добывать доказательства, к чему бы это ни приводило.

Вслед за Дарвином ученые начали искать сходство между разными видами организмов, чтобы подобрать ключ к их происхождению. Вспомните: логика Дарвина состояла в том, что анатомическое сходство разных видов свидетельствует об их происхождении от общего предка. Гексли идентифицировал несколько групп рыб, приходившихся очень близкими родственниками животным с конечностями, поскольку их плавники имели версии костей рук. Аналогичным образом он и другие ученые использовали анатомическое сходство для демонстрации родства птиц и млекопитающих с различными земноводными. Такой способ рассуждений подталкивал к выводу: более близкородственные виды должны иметь более выраженное сходство, чем дальние родственники.

Ланкестер обнаружил кое-что еще: он обратил внимание на одно обстоятельство, которое другие ученые либо не замечали, либо игнорировали. Работая с морскими животными, он отметил, что многие виды эволюционировали не путем приобретения признаков, а путем их потери. Отключение структур и упрощение, или, как говорил Ланкестер, «вырождение», предлагало новые способы существования. Он обратил внимание, что существа, переходящие к паразитическому образу жизни, упрощаются и теряют разные части тела, часто даже целые органы. У креветок есть хвост, панцирь, глаза и нервная трубка, но паразитические ракообразные, живущие в кишечнике других существ, практически неузнаваемы по этим признакам. Они отказались от панциря, глаз и даже многих пищеварительных органов.

Изучение вырождения привело к еще более глубоким и важным выводам. Вне зависимости от того, в какой части планеты живут паразитические ракообразные и какую часть тела хозяина они избрали, будь то кишечник или жабры, они всегда теряют одни и те же части тела. И это наблюдение справедливо для многих других случаев вырождения. Пещерные животные — рыбы, земноводные или ракообразные — теряют органы, чтобы эффективнее существовать в темноте пещер, сохраняя энергию, которая в противном случае была бы потрачена на создание и поддержание бесполезных органов. Удивительно, что разные виды независимым образом эволюционируют по одному и тому же пути: они обесцвечиваются, лишаются глаз и часто сокращают размер конечностей.

Наверное, самый яркий пример вырождения — змеи, лишившиеся конечностей (исключение составляют рудиментарные остатки конечностей у некоторых видов). Но у змей план строения тела претерпел не только упрощение: их тела удлинились за счет приобретения новых позвонков и ребер. Это связано с образом жизни и перемещением за счет скольжения. При таком способе перемещения конечности только мешают.

Ланкестер знал, что змеевидное тело есть не только у змей. Некоторые виды ящериц имеют сильно укороченные конечности и удлиненные тела. Одна отдаленно родственная группа пресмыкающихся, называемых амфисбенами (или двуходками), характеризуется длинными телами и отсутствием конечностей. Вполне простительно спутать их со змеями или ящерицами, но у них совсем другое анатомическое строение головы. В этой игре участвуют даже земноводные. Земноводное животное червяга имеет длинное тело и не имеет конечностей. Вот вам примеры, как одни и те же признаки и способы эволюции то и дело возникают у разных видов животных.

Независимые изобретения — весьма обычный случай и в человеческой цивилизации. Телефон, игрушка йо-йо или теория эволюции: идеи и технологии часто формируются в головах разных людей более или менее синхронно. Возможно, идеи носятся в воздухе, поскольку пришло их время, или напрашиваются усовершенствования существующих технологий, или работают какие-то глубинные закономерности появления изобретений. Какой бы ни была причина, «множественность» настолько распространена, что кажется общим правилом в некоторых сферах человеческой деятельности. То же самое справедливо для мира природы.

Биологическая множественность может отражать внутренние механизмы работы природы. Чтобы понять, в чем тут дело, мы должны вернуться к рассказу о неприметных животных Огюста Дюмериля.

### Мир глазами саламандры

Спокойная манера говорить и доброжелательность кардинальным образом отличали Дэвида Уэйка из Калифорнийского университета в Беркли от Рэя Ланкестера. Однако начиная с 1960-х годов влияние работ Уэйка было не менее глубоким. Ланкестер специализировался на морских животных, а Уэйк посвятил свою жизнь в науке изучению саламандр.

Как бы нам повезло, если бы мы обладали некоторыми биологическими свойствами саламандр! Если у них отрезать конечность, они восстанавливают ее полностью, со всеми мышцами, костями, нервами и кровеносными сосудами. После повреждения саламандры умеют заново выращивать сердце и даже спинной мозг. У них есть удивительные новшества — от разных типов ядовитых желез до способов захвата пищи. Более сорока лет студенты и ученые из десятков стран приезжали в Беркли, чтобы изучать биологию саламандр. Уэйк — это современный Дюмериль, нашедший удивительные биологические закономерности в незамысловатых на вид саламандрах.



Дэвид Уэйк ищет саламандр в Мексике

Со времен Дюмериля известно, что саламандры обычно родятся в одной среде, а повзрослев, перебираются в другую. Многие виды вылупляются в воде, а затем в результате метаморфоза приспосабливаются к жизни на суше. И этот переход к наземному существованию требует целого ряда изменений образа жизни, особенно способа питания.

Всех хищников, грубо говоря, можно разделить на две категории. Большинство приближают рот к добыче: львы, гепарды и крокодилы зажимают в пасти или кусают, когда догоняют добычу, или тихонько поджидают, когда жертва подойдет поближе. Другие захватывают пищу иначе: они подносят ее ко рту. Взрослые саламандры относятся именно к этой категории.

Находясь в воде, саламандры засасывают насекомых или мелких ракообразных к себе в рот. Мелкие косточки в основании их гортани, а также другие кости верхней части черепа позволяют расширять ротовую полость и создавать вакуум, за счет которого вода и добыча попадают в рот. В воде такая стратегия работает хорошо, но на суше она не годится. Чтобы достичь достаточной мощности для всасывания крупной добычи в воздухе и ее перемещения в рот, на суше животным понадобился бы вакуумный насос размером больше их собственного тела.

На суше для доставки добычи в рот саламандры используют множество трюков. Некоторые виды быстро раскручивают язык, захватывают добычу и скручивают язык. Их язык высовывается почти на половину длины тела, высвобождая липкий кончик, что позволяет схватить мелких насекомых и засунуть их в рот. Для этого фокуса у саламандр есть два механизма, которые позволяют выбрасывать язык наружу и убирать его внутрь. Такой специализированный язык — одно из самых удивительных изобретений природы, и в этом механизме кроются сюрпризы, углубляющие наше понимание истории жизни на Земле в целом (пусть для кого-то подобное утверждение и отдает эзотерикой). Поскольку ценность и красота этой системы проявляются в анатомических деталях, нам нужно немного глубже исследовать анатомию саламандр.

Прежде чем начать анализировать механизм действия языка саламандры, попробуйте быстро высунуть собственный язык. Это движение обеспечивается сложным взаимодействием мышц. Наш язык представляет собой группу мышц, обернутых соединительной тканью и покрытых вкусовыми сосочками. Другие мышцы соединяют язык с костями челюсти и гортани. Когда вы высовываете язык, работают его внутренние мышцы (которые меняют форму и из расслабленных и плоских становятся твердыми и вытянутыми) и внешние, выталкивающие язык наружу. Одна из главных мышц, заставляющих язык высовываться, прикрепляется к основанию подбородка и тянется до основания языка. Когда эта мышца, называемая подбородочно-язычной, сокращается, ваш язык высовывается наружу.

Люди используют подбородочно-язычную мышцу, чтобы есть и говорить. Иногда на этой мышце проводят хирургическую операцию для избавления от храпа. Подтяжка мышцы приводит к тому, что в состоянии покоя язык немного выдвигается вперед из гортани. И в результате перестает препятствовать движению воздуха во время сна, чем избавляет от храпа и, возможно, от апноэ.

Хотя мы справедливо гордимся своей способностью говорить, важную роль в которой играют движения языка и подбородочно-язычной мышцы, нам бессмысленно пытаться ухватить языком летящее насекомое. Такой язык, как у нас, высовывается недостаточно далеко и недостаточно быстро. Вероятно, это неплохо, учитывая наши нормы общественного поведения и пищевые предпочтения, но у саламандр совсем иная ситуация.

У многих саламандр тоже есть подбородочно-язычная мышца, и она важна для питания. У ряда видов эта мышца превратилась в длинную ленту, сокращение которой позволяет языку выстреливать изо рта. Именно такой тип высовывания языка чаще всего встречается у разных видов саламандр. Однако на Олимпийских играх такие животные не прошли бы даже отборочные соревнования: это хороший механизм, но он несравним с другими невероятными механизмами. Скорость сокращения подбородочно-язычной мышцы накладывает физические ограничения на скорость работы ротового аппарата. Это быстрая система, но ее скорость недостаточно высока, чтобы ловить многих быстрых насекомых.

Саламандры из рода *Bolitoglossa,* которых, в частности, изучал Уэйк, могут высовывать язык на половину длины тела и убирать его обратно меньше чем за две тысячные доли секунды. То, как они едят, производит неизгладимое впечатление. Их язык движется так быстро, что его перемещение практически невозможно заметить, даже в замедленной съемке в видео на *YouTube.* Ставит в тупик тот факт, что ни одна мышца саламандры не может сокращаться с такой скоростью, с которой высовывается язык; язык выстреливает быстрее, чем движутся мышцы. Кажется, что эти саламандры опровергают законы физики.

В 1960-х Дэвид Уэйк и его аспирант Эрик Ломбард почти десять лет потратили на изучение языка саламандр, чтобы понять, как он работает и, что также очень важно, как он появился. Они препарировали языки саламандр разных видов и внимательно изучали каждую мышцу, косточку и связку. С помощью пинцета они манипулировали разными костями и мышцами, пытаясь имитировать движение языка. Через несколько десятков лет один из учеников Уэйка заснял эти мгновенные движения языка, чтобы увидеть, как мышцы и кости совместными усилиями делают то, что кажется невозможным.

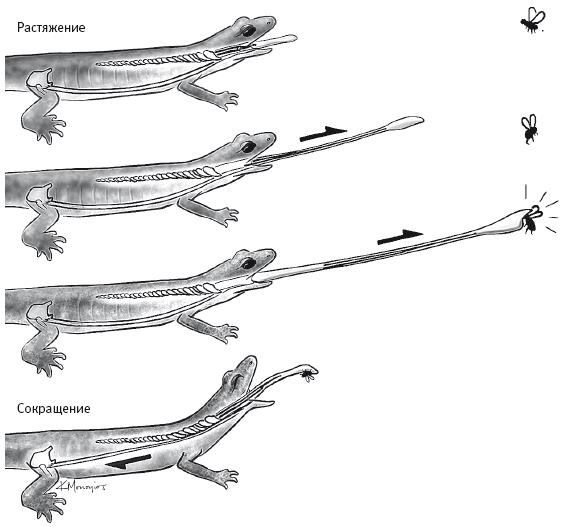
Уэйк обнаружил, что язык саламандр функционирует как необычайно сложный биологический пистолет. Эти особенные саламандры не просто высовывают язык. Их язык выстреливает изо рта, как пуля на резинке. Само по себе это уже достаточно странно, но дело в том, что «пуля», которой стреляют саламандры, представляет собой маленькие косточки жаберного аппарата, связанные с липким кончиком языка. Саламандры буквально в мгновение ока выталкивают части жабр на половину длины тела. А затем не менее удивительным образом язык убирается в рот так же быстро, как высунулся наружу.

У саламандр с выстреливающим языком нет подбородочно-язычной мышцы. Эта мышца сокращается слишком медленно и только мешала бы выстрелу языком. Кроме того, у большинства видов саламандр жаберные кости прикреплены с двух сторон головы и служат основанием жаберных филаментов. У саламандр с выстреливающим языком другое строение. Жаберные кости не связаны с черепом, а прикреплены к языку и выстреливают, как пуля.

Чтобы представить себе язык саламандры в действии, вообразите, что вы большим и указательным пальцами зажимаете арбузное семечко. Арбузное семечко скользкое и имеет заостренную форму. Когда вы скользите по нему кончиками пальцев, оно выстреливает быстро и далеко. То же самое происходит с языком саламандры. Специальные мышцы осуществляют сдавливание, а кости жаберного аппарата образуют скользкую скошенную поверхность. Когда мышцы сокращаются, косточки выстреливают, как арбузное семечко.

В выстреливающем языке есть две выступающие жаберные кости, похожие на регулируемую вилку с зубьями, направленными в сторону хвоста. Эти длинные стержни скользкие и скошенные и напоминают арбузное семечко. Вокруг них по всей длине располагаются сжимающие мышцы. Когда эти мышцы напрягаются, они сдавливают стержни, и те выстреливают изо рта. В результате кончик языка с жаберными костями попадает в цель. Если все прошло удачно, насекомое прилипает к языку и затягивается в рот.

Но было бы плохо, если бы саламандры могли стрелять языком и захватывать насекомое и при этом не могли затянуть добычу или язык обратно в рот. Возможно, мысль о саламандре, которая не может свернуть язык и убрать его, кажется комичной, но для саламандры это было бы смертельно. Доступное для хищников и не имеющее возможности питаться животное практически наверняка погибло бы. Однако есть умное решение. У всех саламандр брюшная полость окружена мышцами, тянущимися от бедер до самых жабр. Эти мышцы нужны для поддержки тела. У видов с наиболее быстро выстреливающим языком волокна двух групп мышц сливаются, образуя единую мышцу, идущую от таза к специализированным жаберным костям. Представьте себе гигантскую пружину: когда жаберные кости выстреливают, мышечная лента сжимается, чтобы вернуть аппарат в исходное положение.



Выстрел языка саламандры — биологическое чудо

Происхождение этого сложного биологического органа связано не с изобретением каких-то новых структур или хотя бы костей, а с изменением функции уже существовавших костей и мышц. Мышцы, выталкивающие язык, используются другими саламандрами при глотании. Кости, которые раньше поддерживали жабры, стали скошенными с одной стороны и превратились в снаряды. Подбородочно-язычная мышца исчезла, чтобы не мешать дальнему полету снаряда. Брюшные мышцы слились и образовали пружину, возвращающую язык на место. Такое изменение функций создало естественное чудо — чрезвычайно хитроумное изобретение с вовлечением многих частей тела.

Но хотя язык саламандры сам по себе удивителен, другая часть исследований Уэйка показала нечто еще более фантастическое.

Одна из особенностей работы Уэйка заключалась в использовании ДНК для воссоздания семейного дерева саламандр — для установления родственных связей между разными видами. Следуя традиции, начавшейся с Цукеркандля и Полинга, он сравнивал последовательности генов разных видов животных, чтобы понять, где и когда они эволюционировали. Используя образцы тканей практически всех видов, Уэйк построил самое полное на сегодняшний день семейное дерево саламандр. Результат ошеломил даже его самого.

Саламандры с самыми быстрыми выстреливающими языками не являются близкими родственниками. На самом деле они располагаются на семейном дереве далеко друг от друга, живут на расстоянии сотен миль и имеют разных предков. Изобретение выстреливающего языка — этого сложного биологического чуда, потребовавшего многих согласованных изменений головы и тела, — происходило независимым образом как минимум три раза или даже больше. И во всех случаях у животных исчезла подбородочно-язычная мышца, жаберные кости превратились в снаряды, а мышцы живота — в пружину, возвращающую снаряды в рот. Эти языки — примеры обнаруженной сэром Рэем Ланкестером множественности из области действия гормонов[[18]](#footnote-18).

Независимое изобретение столь высокоспециализированного органа — не случайность. Все виды саламандр с таким языком имеют несколько общих признаков. Большинство саламандр используют жаберные кости для дыхания — чтобы раскрывать рот и проталкивать воздух в легкие. А на стадии личинки они также активно используют эти жаберные кости для питания: движение костей создает всасывающий эффект, необходимый для проникновения пищи внутрь организма. Если жаберные кости нужны для дыхания и питания, как же можно использовать их для стрельбы языком? Так вот: виды с самыми дальнобойными языками не имеют легких и не проходят стадию личинки. При отсутствии этих признаков жаберный аппарат не имеет конкурирующих функций и может использоваться для новой цели — служить снарядом для захвата добычи.

Но как возникает множественность? И что эти примеры говорят нам о внутренних механизмах работы живых организмов?

### Шум — это сигнал

Ученые, как и большинство людей, ненавидят путаницу. Ученые любят графики, на которых точки аккуратно укладываются на кривой или прямой линии. Нам хочется ставить такие эксперименты, которые давали бы окончательный ответ. Наши идеальные наблюдения четки, аккуратны и в точности следуют предсказаниям. Мы любим сигнал и не переносим шум.

Анализ дерева жизни в этом смысле ничем не отличается. Построение семейного дерева жизни сродни поиску ключей к идентификации видов в дикой природе: мы отслеживаем специфические особенности, которые являются общими для некоторых животных. Чем больше у какого-то вида таких специфических особенностей, тем легче отличить его от остальных. Каждый может назвать различия между чайкой и совой. У обеих птиц есть идентификационные признаки, такие как круглая форма головы у совы и специфическая окраска клюва и тела у чайки. А родство между ними определяется по наличию признаков (от анатомии до ДНК), общих для разных групп. У всех людей есть признаки, которых нет у других приматов, у всех приматов есть признаки, которых нет у других млекопитающих, а у всех млекопитающих есть признаки, которых нет у большинства пресмыкающихся, и т. д.

Рэй Ланкестер вскрыл проблему курицы и яйца: как отличить сходство, возникшее независимым путем (множественность признаков), от сходства, объясняющегося общностью генеалогии? Если языки саламандр с множеством сложных деталей возникли независимым путем, как можно быть уверенным, что наличие того или иного признака доказывает родственную связь? Выясняется, что язык саламандр — лишь часть истории. Множественность проявляется в разных органах.

Так как же ведущий мировой специалист по саламандрам анализировал их эволюцию? Дэвид Уэйк, как и большинство других исследователей в этой области, практически не использовал анатомические признаки в качестве индикатора родства. Почему? Сколько бы ни накапливалось данных, выяснялось, что саламандры из разных частей света в разное время приобрели одинаковые элементы строения независимым путем.

Может быть, наличие биологической множественности — не помеха, а ключ к каким-то фундаментальным закономерностям? Может быть, то, что мы считаем шумом, на самом деле сигнал? Что, если какие-то пути эволюции не случайны?

Множественность в живых организмах проявляется в двух вариантах. Первый вариант — наличие ограниченного числа решений какой-то проблемы. Например, способность летать. Всем летающим существам для действия подъемной силы нужна большая площадь поверхности частей тела, так что у всех летающих существ есть крылья. Крылья птиц, летающих пресмыкающихся, летучих мышей и мух выглядят одинаково, но у них разные внутренние структуры и разные истории происхождения. Строение костей в крыльях птиц отличается от такового у летучих мышей или птерозавров. Крыло летучей мыши представляет собой мембрану, натянутую между пятью удлиненными пальцами, тогда как крыло птерозавра опиралось на очень длинный четвертый палец. Крылья насекомых совсем другие и поддерживаются тканью иного типа. Физическая необходимость и история привели к возникновению этих структур: все это крылья, но у них разная конфигурация, отражающая разную эволюционную историю млекопитающих, птиц, пресмыкающихся и насекомых.

Мы знаем множество примеров такого рода физических закономерностей; ученые прошлого называли их «правилами». Правило Аллена, сформулированное в 1877 году Джоэлом Асафом Алленом, гласит, что теплокровные животные, живущие в условиях более холодного климата, имеют более короткие придатки тела (конечности, уши, носы и др.), чем те, которые живут в условиях более теплого климата. Объяснение заключается в потере тепла: животные с более длинными придатками теряют больше тепла, чем животные с короткими придатками. А в соответствии с правилом Бергмана, названным в честь Карла Бергмана в 1844 году, в более холодном климате в среднем живут более крупные животные, чем в теплом. Это тоже связано с потерей тепла, поскольку мелкие животные имеют сравнительно большую по отношению к массе поверхность тела, через которую уходит тепло. Правила Аллена и Бергмана в целом справедливы для разных видов животных, обитающих в разных местах.

Но множественность может возникать и в другом варианте. Дарвин признавал, что в популяции не бывает двух одинаковых существ и что какие-то изменения могут позволить организму более успешно существовать в его среде обитания — быть здоровее и производить более многочисленное потомство. Эти различия — основа эволюции за счет естественного отбора: пока в популяции существуют вариации признаков и какие-то из них влияют на успешность существования организмов в их среде, неизбежно будут происходить эволюционные изменения. Естественный отбор действует только при условии разнообразия популяции. Если между особями нет различий, нет и эволюции. Но что, если вариации каким-то образом предопределены? Что, если генетические и эволюционные механизмы, ответственные за построение тел и органов, легче создают одни варианты структуры, чем другие, или вообще не имеют альтернатив? Если это так, знание законов построения органов животных в процессе эмбрионального развития может помочь предсказать их вариации в популяции и, как следствие, вероятные пути их эволюции.

### Холодные ноги

Окончив обучение в Гарварде, я отправился на Запад, в Калифорнийский университет в Беркли, чтобы учиться в одном из знаменитых музеев зоологии и палеонтологии. Через несколько недель заразительный энтузиазм Дэвида Уэйка в отношении саламандр охватил и меня, и я начал разрабатывать проект, который мог бы выполнять в сотрудничестве с его группой. На самом деле я перебрался в Калифорнию не только чтобы работать в музеях и заняться саламандрами, но и чтобы сменить климат. Пять лет в Кембридже, в Массачусетсе, и летние полевые работы в Гренландии и Канаде подтолкнули меня к тому, чтобы покинуть тьму и холод и отогреться под калифорнийским солнцем.

Но мне не суждено было обрести солнечное блаженство. В момент моего прибытия в Беркли установился один из самых холодных сезонов за последние годы. И вскоре я узнал, что ничто, даже жизнь в палатке в Гренландии, не может сравниться с промозглостью Калифорнии в период холодов. Теплоизоляции не хватало ни домам, ни людям, включая меня. В городе промерзли трубы, воду давали по часам. Я тогда даже не подозревал, что эти калифорнийские холода повлияют на мои представления об истории жизни.

Однажды во время этого холодного сезона я зашел в лабораторию Уэйка, просто чтобы согреться и набрать немного воды. Уэйк как раз закончил говорить по телефону с коллегой из Службы национальных парков на мысе Пойнт-Рейес. Холода сильно сказались на состоянии пресноводных озер парковой зоны — они промерзли в первый раз за несколько десятилетий. Животные были так же плохо подготовлены к похолоданию, как и люди. Звонивший сообщил Уэйку, что тысячи саламандр в прудах замерзли до смерти, и парковые службы хотели узнать, не нужны ли они для коллекции зоологического музея. Животные все равно погибли от природной катастрофы — может быть, наука извлечет из них какую-то пользу?

Так у нас оказалось более тысячи саламандр для изучения. В Гарварде я исследовал конечности саламандр и развитие их кистей и стоп на эмбриональных стадиях. Учитывая мой интерес, мы разработали план исследования стоп саламандр для анализа их скелета. Поскольку у каждой саламандры две стопы, мы могли проанализировать около двух тысяч стоп.

Мое возбуждение по поводу двух тысяч стоп саламандр вовсе не абсурдно. Я учился у Гулда и хотел проверить, в какой степени эволюция случайна или неизбежна. Мы наблюдаем множественность повсюду — в структуре языка и в вырождении, как у саламандр, так и у ракообразных. Вообще говоря, чем больше мы ищем, тем больше находим. Уэйк обнаружил, что стопы саламандр эволюционировали весьма специфическим образом, причем, как и в отношении языка, у разных видов эволюция шла в одинаковом направлении независимым образом.

Благодаря заморозкам у нас были тысячи стоп от одной популяции саламандр одного вида. Наша идея заключалась в том, чтобы оценить вариации между отдельными особями. Именно такие вариации составляют основу эволюции за счет естественного отбора. Мы могли поставить важный вопрос: подчиняются ли вариации в популяции какой-то тенденции? Возникает ли множественность потому, что топливо для естественного отбора, а именно вариации между особями, появляется не случайно? Если все варианты конечностей одинаково вероятны, в гигантской выборке образцов замерзших саламандр с мыса Пойнт-Рейес мы увидим случайные вариации. Но может оказаться, что какие-то скрытые внутренние тенденции в вариациях заставляют эволюцию двигаться в определенном направлении.

За 200 миллионов лет конечности саламандр эволюционировали, как вырожденцы Ланкестера: они чаще теряли структуры, чем приобретали новые. Какие-то структуры скелета проявлялись вновь и вновь у видов, эволюционировавших в Китае, Центральной Америке или Северной Америке. Во-первых, наблюдалась тенденция к потере пальцев, причем одних и тех же. Когда саламандры теряют пальцы передних или задних лап, это всегда происходит со стороны мизинца, а не со стороны большого пальца. Во-вторых, тенденция сращивания костей запястий и лодыжек. В норме в лодыжке саламандры насчитывается девять костей. Специализированные виды теряют кости весьма специфическим образом: у них происходит сращивание соседних костей. Там, где у предкового вида было два отдельных элемента, у потомков может быть один более крупный. Уэйк заметил, что такая картина слияний не случайна. Какие-то варианты слияния происходят вновь и вновь, а другие не встречаются вовсе.

В музеях, зоопарках и даже в дикой природе ученым практически никогда не удается поработать с тысячами скелетов животных одного вида. Такое количество образцов было золотым дном, поскольку мы могли узнать реальную статистику и проверить наши идеи. Мы могли увидеть, подчиняются ли вариации какой-то тенденции и, следовательно, оказывают ли влияние на эволюцию саламандр. Но нужно было разглядеть внутренность стоп.

Мы не могли просто сделать рентген, поскольку скелет саламандры состоит из мягкой хрящевой ткани, которую почти невозможно анализировать с помощью стандартного медицинского рентгена. А для сканирования с помощью компьютерной томографии у нас было слишком много образцов; такое предприятие обошлось бы в астрономическую сумму, а моя медицинская страховка не покрывала изучение саламандр. Мы выбрали метод, который был чрезвычайно прост и при этом давал прекрасные результаты. Мы установили ряд ванночек со спиртом, водой и разными красителями. На протяжении нескольких недель мы переносили саламандр из одной ванночки в другую, каждый раз выдерживая их там такое время, чтобы жидкость проникла в ткани. В последней ванночке содержался специальный синий краситель, который связывается с хрящевой тканью, так что все саламандры становились зеленовато-голубыми. Наконец, мы помещали саламандр в ванночку с глицерином — прозрачной вязкой жидкостью. Когда глицерин проникает в тело, он делает его прозрачным как стекло. В случае крупных саламандр весь процесс мог занимать несколько недель. Когда мы все делали правильно, у нас получалось нечто потрясающе красивое. Животное было прозрачным, а его скелет — синим, как будто у нас был синий скелет, заключенный в стекло.

Мы потратили два года на то, чтобы приготовить тысячу таких образцов. Мы зарегистрировали каждую конечность каждого образца, описывая их форму, все слияния и все потери.

И обнаружили, что вариации не были случайными: ответ был так же прозрачен, как эти пропитанные глицерином тела. Кости сливались, исчезали определенные пальцы. Более того, в популяции саламандр с Пойнт-Рейеса мы наблюдали точно такие же вариации, как в образцах из Китая, Мексики и даже Северной Каролины. Какие-то типы слияний происходили часто, какие-то нет. И в каждом случае мы вновь и вновь видели одну и ту же картину.

Что это говорит о биологии саламандр, а также о дихотомии случайности и неизбежности?

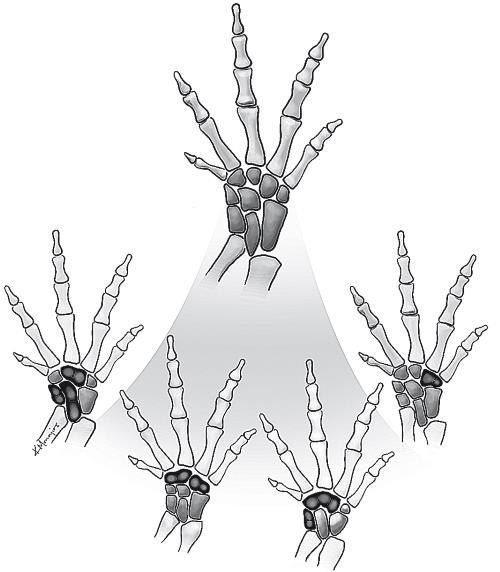
До этого я уже изучал развитие конечностей саламандр. Следя за формированием их костей, можно было уловить очевидную последовательность процессов. Пальцы образовывались в строго определенном порядке. Первым формировался второй палец, затем первый, третий, четвертый и пятый. Я уже видел эту последовательность раньше: именно в таком порядке пальцы теряются в ходе эволюции. Первым исчезает тот палец, который формируется последним, затем предпоследний. Наблюдается определенный порядок исчезновения пальцев: тот, который позже сформировался, раньше исчезает.

Хрящи запястий и лодыжек тоже появляются в строго определенной последовательности. Они отпочковываются друг от друга. Образуется один, и от него отпочковывается другой. Далее эти два элемента разделяются, и отпочковываются новые. Такая схема почкования и разделения приводит к образованию девяти независимых костей. И это я тоже видел раньше. У саламандр разных видов сливаются те элементы скелета, которые в норме отпочковываются друг от друга.



Лягушка с прозрачным телом и окрашенными костями

За этой скрытой анатомией и последовательностью стадий развития кроется простой и мощный принцип. Если вам известно, как развиваются конечности саламандры, вы можете предсказать, как, скорее всего, эти животные эволюционируют. Последовательности образования пальцев и картина почкования костей запястий и лодыжек указывают на то, что какие-то пути изменений более вероятны, чем другие. Принцип «последним сформировался — первым исчез» объясняет вариации строения пальцев саламандр. И слияния костей тоже не случайны. Сливаются между собой те элементы, которые в норме отпочковываются друг от друга в процессе развития.



Эволюция конечностей саламандр сопровождается исчезновением некоторых элементов. Здесь показаны пути слияния соседних костей в процессе эволюции

Сравните эмбриональное развитие со строительством. Если вы строитель, прядок работ и используемые материалы влияют на тип здания, которое вы построите. Здания одного типа строятся чаще, чем другие. Как мы видели на примере ступней замерзших саламандр, этот принцип справедлив и для животных. В зависимости от путей формирования различных структур одни изобретения и изменения оказываются более вероятными, чем другие.

Долгое время случаи множественности, такие как строение костей стопы саламандры, считались непонятными артефактами в истории жизни, некими странными выбросами. Однако чем больше мы наблюдаем, тем больше убеждаемся, что это один из обычных путей возникновения инноваций. Зачастую они отражают глубинные правила изменений, внутренние тенденции, связанные с формированием видов в процессе развития. Если для построения тел практически все животные используют версии одних и тех же генов (и даже целые генетические рецепты), широкая распространенность множественности не должна никого удивлять. Появление значительных инноваций в истории жизни никоим образом не может быть случайностью.

Эволюция не идет непрерывным и прогрессивным путем, подпитываясь случайными изменениями. В ходе истории разные виды часто приходят к одному и тому же результату разными путями. В терминологии Гулда можно сказать, что при перемотке пленки жизни с другими случайными событиями главные результаты не будут иными, они останутся такими же, как были.

Однажды во время чаепития Эрнст Майр поделился со мной своим мнением по этому поводу. Вторя Вольтеру, он сказал, что результат эволюции — не «лучший возможный мир», а скорее, «лучший из возможных миров». Генетика, развитие и история помогают определить, какие изменения возможны.

### Эксперименты природы

Сама природа ставит для нас эксперименты. И в некоторых из них можно увидеть переигранную историю жизни, как увидел Джордж Бейли на мосту в Бедфорд-Фоллсе.

Ящерицы населяют практически все Карибские острова — от острова Святого Мартина до Ямайки. Пышные леса, открытые пространства и пляжи предоставляют широкий диапазон благоприятных условий для их процветания. Несколько поколений ученых считали Карибские острова природной лабораторией для изучения эволюции. Как Галапагосские острова послужили Дарвину, так каждый остров Карибского архипелага позволяет изучить, как разные ящерицы адаптируются к разным внешним условиям. Эрнест Уильямс (1914—1998) был одним из крупнейших герпетологов своего времени. Основываясь на работах других ученых, он обнаружил, что на разных островах Карибского архипелага живут похожие ящерицы. Лесные ящерицы приспособились жить в разных частях деревьев: одни в кроне, другие на стволе, а третьи у земли, в основании ствола. Ящерицы, живущие в кроне, не важно, на каком из островов, всегда крупные, с большой головой, с пилообразным гребешком на спине и окрашены в темно-зеленый цвет. На стволах живут ящерицы среднего размера, с короткими конечностями, коротким хвостом и треугольной головой. У всех ящериц, живущих у подножия деревьев, крупная голова, длинные ноги и в основном коричневая окраска.

Под руководством Уильямса мой коллега Джонатан Лосос избрал ящериц основным объектом своих научных изысканий. Лосос изучает родственные связи между ящерицами с разных островов при помощи анализа ДНК. Исходя из анатомического строения, можно предположить, что большеголовые ящерицы, живущие в кронах деревьев, являются ближайшими родственниками большеголовых ящериц с других островов, и то же самое справедливо для коротконогих ящериц, живущих на стволах деревьев, и для длинноногих ящериц, живущих у земли. Но Лосос обнаружил другое. Ящерицы каждого острова приходятся более близкими родственниками другим ящерицам с того же острова. Каждый остров населен генетически обособленной популяцией ящериц и был колонизирован независимым образом. Выброшенные на берег животные и их потомки адаптировались к условиям в своем новом доме независимым путем. Представьте каждый остров как отдельный эволюционный эксперимент, в котором ящерицы адаптируются к жизни на земле, на стволах деревьев, на ветвях и в листве. Если каждый остров — это независимый эксперимент, эволюция каждый раз воспроизводит один и тот же результат. Если бы историю жизни переиграли на разных островах, на каждом из них эволюция развивалась бы одним и тем же путем.

Такая же ситуация наблюдается в еще более широком масштабе в отношении млекопитающих. Сумчатые животные эволюционировали в Австралии в изоляции от остального мира на протяжении более юо миллионов лет, что привело к образованию разнообразных видов с разной формой тела. Но результат этой эволюции определенно не назовешь случайным. Существуют сумчатые белки-летяги, сумчатые кроты, сумчатые кошки и даже сумчатые сурки. И это только те животные, которые живут сегодня: сумчатые львы, волки и саблезубые кошки уже вымерли. Эволюция сумчатых животных на изолированном континенте часто следовала теми же путями, что и эволюция млекопитающих в других частях света.

Подобные природные эксперименты показывают, что история жизни — не случайный набор брошенных костей и не результат случайных событий. Кости ложатся в зависимости от того, как гены и процесс развития определяют строение тела — в соответствии с физическими ограничениями внешней среды и с историей. У организмов в каждом поколении есть врожденный рецепт построения органов и тел, записанный в генах, клетках и эмбрионах. Так прошлое говорит с будущим, и оно может сделать одни пути изменений более вероятными, чем другие. Прошлое, настоящее и будущее сливаются в телах и генах всех живых существ.

## Глава 8

## Слияния и поглощения

Бывает, что мир не готов принять новые изобретения или идеи. Леонардо да Винчи (1452—1519) в XVI веке придумывал летательные аппараты, в том числе планеры. Они не были построены, поскольку в то время не существовало ни материалов для их изготовления, ни соответствующей технологии. В истории жизни происходит то же самое. Рыбы с легкими и конечностями прекрасно чувствовали себя в древнем океане задолго до того, как смогли сделать первый вдох и первый шаг на твердой земле. На суше нельзя было выжить, поскольку не было достаточного количества растений или насекомых для поддержания существования крупных животных. Выбор времени — важнейший фактор для появления изобретений, будь то в области эволюции, человеческой технологии или даже в работе молодых ученых в 1960-х годах.

Линн Маргулис (1938—2011) изучала жизнь микробов в Университете Чикаго и в Беркли. В рамках одного из первых своих исследовательских проектов она анализировала разнообразие клеток живых существ и предложила новую теорию их возникновения. Она изложила свою идею в виде статьи и получила отрицательные отзывы, как она сама говорила, «примерно из пятнадцати журналов». В конечном итоге неутомимая Маргулис пристроила статью в один малоизвестный журнал по теоретической биологии. Бесстрашная настойчивость Маргулис перед лицом критиков просто поразительна: молодая женщина, начинающий ученый, выступала против ортодоксальных представлений в оккупированной мужчинами сфере науки.



Линн Маргулис

Маргулис сосредоточилась на изучении клеток, составляющих тела животных, растений и грибов. Эти клетки отличаются от бактериальных более сложным строением. Каждая такая клетка имеет ядро с содержащимся в нем геномом. Ядро окружено небольшими органами, так называемыми органеллами, выполняющими различные функции. Наиболее заметны органеллы, которые снабжают клетку энергией. В клетках растений имеются хлоропласты, содержащие хлорофилл, который осуществляет реакции фотосинтеза, необходимые для превращения солнечного света в доступную для использования энергию. Аналогичным образом, в клетках животных имеются митохондрии, производящие энергию из кислорода и сахаров.

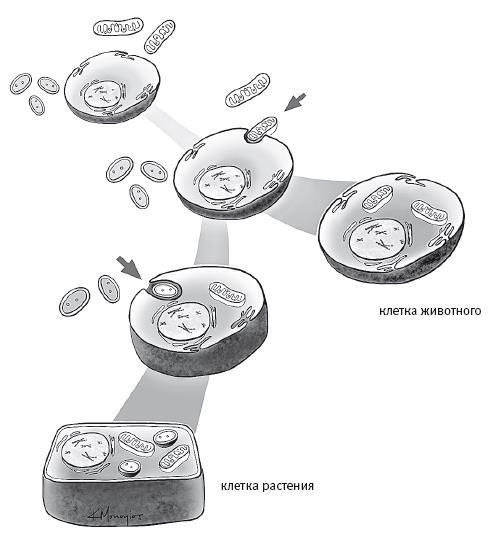
Маргулис заметила, что органеллы напоминают своеобразные миниклетки внутри клетки. У каждой есть собственная мембрана, отделяющая ее от остального содержимого клетки. Внутриклеточные органеллы воспроизводятся путем деления надвое, или почкования: сначала они удлиняются и пережимаются в центре, становясь похожими на гантели, а затем две стороны расходятся, превращаясь в независимые структуры. У органелл даже есть собственный геном, отдельный от генома клеточного ядра и совсем на него не похожий. Последовательность ДНК в ядре скручена, а в митохондриях и хлоропластах концы последовательности ДНК замыкаются друг на друга, образуя простое кольцо.

Структура, наличие мембраны, способ воспроизведения этих органелл и организация их ДНК напоминали Маргулис что-то знакомое. Она видела подобные структуры раньше, когда исследовала одноклеточные сине-зеленые водоросли и бактерии. Бактерии и сине-зеленые водоросли воспроизводятся почкованием, окружены аналогичной мембраной и имеют геном, который во многом похож на геном митохондрий и хлоропластов. Органеллы, снабжающие животных и растения энергией, гораздо больше напоминают бактерии и сине-зеленые водоросли, чем ядро тех клеток, в которых находятся.

На основании этих наблюдений Маргулис выдвинула радикально новую теорию эволюции жизни. Хлоропласты ранее были свободноживущими сине-зелеными водорослями, которые были поглощены другими клетками и стали подсобными рабочими метаболизма, обеспечивающими клетку энергией. Аналогичным образом, митохондрии когда-то были свободноживущими бактериями, которые слились с другими клетками и принуждены были снабжать их энергией. Радикальность идеи Маргулис заключалась в том, что в каждом из этих случаев разные существа объединились для создания нового, более сложного существа.

Как предсказывала судьба статьи, отвергнутой пятнадцать раз, идеи Маргулис были встречены с пренебрежением или полным безразличием. Маргулис не знала, но за шестьдесят лет до нее аналогичные идеи выдвигали один русский и один французский биолог, и тогда их работы тоже были осмеяны и остались похороненными в каких-то малоизвестных журналах[[19]](#footnote-19). Но бесстрашие Маргулис, ее уверенность и творческий подход поддерживали существование идеи на протяжении нескольких десятилетий, пока Маргулис собирала дополнительные доказательства и настойчиво убеждала публику. Долгое время ее усилия не приносили результата. Она оставалась с краю добропорядочного научного сообщества, поскольку подмеченные ею сходства никого не убедили.

К счастью для Маргулис и для науки в целом, развитие технологии помогло подтвердить ее идеи. В 1980-х годах были разработаны более быстрые методы секвенирования ДНК, и стало возможным сравнивать историю генов в органеллах с историей генов в ядре. Появилось семейное дерево — столь же прекрасное, сколь удивительное. ДНК митохондрий и хлоропластов не состояла в генетическом родстве с ДНК из ядер тех же клеток. Хлоропласты имеют гораздо более близкое родство с разными видами сине-зеленых водорослей, чем с какими-либо другими элементами растительных клеток. Митохондрии же являются потомками потребляющих кислород бактерий и не имеют родства с ядром клеток, в которых находятся. В каждой сложной клетке сливаются две линии жизни: одна отражает историю ее ядра, вторая — историю предков, бывших когда-то свободноживущими сине-зелеными водорослями или бактериями.



Эволюция за счет объединения: происхождение сложных клеток в результате поглощения двух типов микробов (стрелки), в одном случае давшего начало митохондриям (вверху), в другом — хлоропластам (внизу)

Недавние сравнительные исследования ДНК показывают, что слияния такого типа — нередкое явление в истории жизни. Таким способом возникли некоторые неродственные растениям и животным клетки с различными органеллами. Например, микробный возбудитель малярии *Plasmodium falciparum* имеет на одной стороне клетки странную органеллу, похожую на клоунский колпак. Она участвует в нескольких метаболических процессах. Секвенирование ее ДНК показывает, что когда-то это была свободноживущая водоросль. Эта органелла с собственной клеточной историей окружена мембранами с расположенными на ней специфическими молекулами. В медицине эти молекулы используются в хорошем деле: они служат мишенью для противомалярийных препаратов, призванных находить и разрушать малярийные клетки.

Маргулис выдержала натиск бури, но, к несчастью, ее научная карьера завершилась в 2011 году, когда в возрасте 73 лет у нее случился инсульт. Перед смертью она успела увидеть подтверждение своей теории. Оглядываясь на прожитую жизнь, Маргулис суммировала свое отношение к конфликтам простой фразой, которая была ее мантрой все долгие годы научных баталий: «Я не думаю, что мои идеи спорны, я думаю, они справедливы».

Творчество, сила личности и технология изменили наш взгляд на историю жизни. Великие революции происходили тогда, когда существа объединялись для создания еще более сложных существ и прежде свободноживущие организмы становились частями более сложного целого. Любое растение и животное на современной Земле представляет собой организм, состоящий из многих частей со сложной иерархией — от органов до клеток, органелл и генов. Путь формирования такой структуры — это история длиной в несколько миллиардов лет, начавшаяся практически в момент зарождения самой планеты.

### Требуется сборка

Чем глубже мы заглядываем в прошлое, тем более размытой становится картина жизни. Возможно, никто не знает этого лучше, чем Джеймс Уильям Шопф, посвятивший жизнь поиску следов самых первых живых существ на нашей планете. Поиск привел его к бесплодным склонам гор Западной Австралии. Особенность этого места — камни, возраст которых составляет более трех миллиардов лет, это одни из старейших гор в мире. И потому ученые приезжают сюда изучать, как функционировала первозданная Земля. Эти камни видели многое: они нагревались, сжимались и поднимались на протяжении бесчисленных лет с момента своего образования. То, что когда-то было внутри, включая окаменелости, скорее всего, спеклось или рассыпалось.

Изучая в 1980-х годах горную формацию Апекс-Черт[[20]](#footnote-20), Шопф обнаружил камни, которые казались мало изменившимися для своего возраста. В камнях, подвергавшихся сильному нагреванию или сжатию, содержатся специфические минералы, образующиеся в результате деформации. В камнях из Апекс-Черта таких минералов было сравнительно мало. Зная, что подобные камни достаточно редки, Шопф взял их для лабораторного анализа, чтобы посмотреть, что там внутри. Сланец, образующийся из ила на океанском дне, часто содержит останки существ, осевших после смерти на дно.

Работать со сланцем бывает непросто. Каждый камень расщепляют с помощью алмазного резца и помещают полученные срезы на подложку для микроскопического анализа. Шопф привлек к делу двух аспирантов, но за два года сидения за микроскопом они не нашли ничего интересного. Подключившийся к работе третий аспирант через несколько месяцев обнаружил в камнях микроскопические волокна. Решив, что в них нет ничего занимательного, он отложил их в ящик с образцами для последующего анализа. Потом этот аспирант нашел работу в промышленности, и образцы пролежали в ящике еще пару лет.

Однажды Шопф извлек содержимое ящика для анализа, не зная, что там находится. Некоторые микроскопические волокна выглядели как тонкие полосы и ленты. Большинство походили на жемчужные ожерелья, состоящие из соединенных друг с другом крохотных округлых структур. Шопф раньше видел такой рисунок в небольших колониях живых сине-зеленых водорослей. Но эти похожие на клетки структуры находились в камнях, возраст которых составлял почти три с половиной миллиарда лет. Шопф во всеуслышание объявил, что нашел самые древние окаменелости на Земле в горных породах, сформировавшихся через миллиард лет после возникновения нашей планеты и Солнечной системы.

Ему поверили не все, к звуку фанфар примешивались голоса критиков. Одно критическое замечание сводилось к тому, что обнаруженные Шопфом волокна не могли возникнуть естественным путем за миллиарды лет формирования породы. Противники идеи Шопфа утверждали, что волокна были не окаменелостями, а формой графита, образовавшейся в камнях под действием высокого давления. В журналах появилась масса статей, подтверждавших и опровергавших заявление Шопфа. У Шопфа был даже публичный спор с одним видным оппонентом. Может показаться, что предмет их спора — микроскопические волокна внутри горной породы — важен лишь для посвященных, однако этого никак нельзя сказать об основополагающем вопросе происхождения самых первых форм жизни.

Шопф испробовал другую тактику. Вместо того чтобы сравнивать форму волокон в камне с формой сине-зеленых водорослей, он нашел другой подход к анализу ранних форм жизни. Через несколько десятков лет после его открытия появились новые технологии, позволявшие ученым анализировать химический состав камней и предполагаемых окаменелостей. Химический элемент углерод существует на планете в разных формах, и одни виды атомов углерода тяжелее других. Живые существа используют углерод, причем предпочитают один из видов атомов. Учитывая эту химическую специфику, следы жизни в камнях можно найти по соотношению разных типов атомов углерода.

С помощью масс-спектрометра — аппарата размером с домашнюю посудомоечную машину — Шопф с коллегами проанализировали углеродный состав горной породы и содержавшихся в ней волокон. Углеродный состав волокон соответствовал характеристикам живых существ. Более того, в них проявлялись признаки как минимум пяти типов организмов. Какие-то имели признаки организмов, осуществлявших примитивный фотосинтез. Другие походили на микробов, которые способны в качестве источника энергии использовать метан. И если австралийский сланец открывал крохотное окошко в прошлое Земли, через него было видно, что три с половиной миллиарда лет назад жизнь на планете уже была разнообразной.

Мы знаем, что в камнях можно находить химические подтверждения жизни. Даже если окаменелость давно разрушилась, химические характеристики живого существа могут сохраняться. Если живые организмы использовали для метаболизма углерод, в горной породе останутся следы в виде измененного соотношения форм углерода. Анализируя на содержание углерода камни из Восточной Гренландии, группа ученых из Йельского университета обнаружила доказательства присутствия живых существ даже в более древних камнях, чем в Австралии. Этим камням четыре миллиарда лет: они сформировались через пятьсот миллионов лет после возникновения нашей планеты и Солнечной системы.

Все эти данные показывают, что с самых ранних этапов существования Земли до периода около двух миллиардов лет назад наша планета была населена исключительно одноклеточными организмами, жившими по отдельности или в виде колоний. Гены каждого отдельного микроба давали начало следующим поколениям: одна клетка расщеплялась с образованием дочерних клеток, дочерние клетки тоже расщеплялись, и так сменялись поколения. Изобретения касались главным образом новых типов метаболизма и химических адаптаций для более эффективной переработки энергии, топливных молекул и отходов. Одни виды получали энергию из серы или азота, другие — из солнечного света и диоксида углерода. А третьи для переработки энергии использовали кислород. Эти одноклеточные существа подготовили почву для грядущих революций.

Микробный метаболизм изменял мир. На протяжении почти двух миллиардов лет сине-зеленые водоросли были самой многочисленной формой жизни на Земле. Благодаря механизму фотосинтеза они использовали солнечный свет и диоксид углерода для производства необходимой для жизни энергии. Побочным продуктом их жизнедеятельности был кислород. Сине-зеленые водоросли живут колониями —либо в виде таких полос, которые обнаружил Шопф, либо в виде похожих на грибы образований, по размеру сопоставимых с микроволновой печкой. Примерно три с половиной миллиарда лет назад эти колонии активно расселились по всему земному шару. Выделяя кислород на протяжении миллиардов лет, они значительно изменили атмосферу. Четыре миллиарда лет назад в атмосфере было очень мало кислорода, но постепенно его уровень повысился настолько, что мог поддерживать существование разных форм жизни.

Увеличение концентрации кислорода по-разному сказалось на жизни микробов. Для одних он был ядом, тогда как другим предоставлял новые возможности. Не удивительно, что среди процветавших микроорганизмов были те, которые получали энергию с помощью кислорода.

На протяжении миллиардов лет одноклеточные существа были как бы телами без органов: у них внутри не было органелл со специализированными функциями. Признаки изменения впервые были обнаружены в окаменелостях, найденных в 1992 году на железных рудниках в Ишпеминге в штате Мичиган. Выглядят эти окаменелости как закрученные полосы клеток длиной около трех с половиной дюймов. Они содержатся в горных породах возрастом порядка двух миллиардов лет и имеют классическую структуру сложных клеток с органеллами. По их виду не скажешь, но эти закрученные полосы предвещали революцию.

Когда перерабатывающая кислород бактерия слилась с другим микроорганизмом, на планете возник новый тип существ. Как показала Маргулис, в данном случае один плюс один равнялось не двум, а скорее четыремстам. Хозяйская клетка уже имела ядро и механизм для производства разного рода белков. Включив в себя потребляющую кислород бактерию и превратив ее в собственную электростанцию, новая комбинированная клетка приобрела способность создавать еще более сложные белки и смогла изменить свой образ жизни.

А одноклеточная бактерия потеряла возможность жить независимым образом и стала частью нового, более сложного организма, состоящего из нескольких частей. Бывшая сво-бодноживущая бактерия не могла больше воспроизводиться по своему желанию, ее функции были подчинены нуждам хозяйской клетки. А новая комбинированная клетка, получившая энергию для более активного образа жизни и механизм для создания новых типов белков, стала отправной точкой для еще более значительных изменений в истории жизни.

Новые клетки — богатые энергией машины по производству белка — подготовили мир к появлению еще одного типа существ.

### Еще одно объединение

Все живущие на Земле растения и животные состоят из множества клеток: вспомните, что тело червя С. *elegans* содержит примерно тысячу клеток, а тело человека — примерно четыре триллиона. Несмотря на значительные расхождения в количестве клеток, все тела имеют между собой очень глубокое и очень древнее сходство.

Но самые ранние тела, сохранившиеся в виде окаменелостей, не похожи на современные. Эти образцы, обнаруженные в камнях из Австралии, Намибии и Гренландии, возраст которых превышает 600 миллионов лет, не производят сильного впечатления. То, что когда-то было заключено в камнях, давно подверглось эрозии. Это тела в форме лент, веток или дисков размером от пятицентовой монеты до обеденной тарелки. Но если форма тел не вызывает воодушевления, совсем другое дело — история происхождения этих организмов. Это окаменелости самых ранних многоклеточных форм жизни — организмов, обладающих телами. Телесные организмы на тот момент были совершенно новым типом существ в истории планеты Земля.

У философов есть несколько определений существ, или индивидов, но в самом классическом понимании индивид имеет начало и конец, родится и умирает и способен воспроизводиться. Важно, что отдельные части внутри индивида совместно делают какую-то работу и функционируют как единое целое. Каждый из нас — индивидуальное существо, поскольку наше тело, как и тела всех растений и животных, имеет все эти признаки. Более того, наши тела здоровы только потому, что составляющие их части работают сообща для создания более крупных сущностей. Например, миллиарды нервных клеток создают головной мозг, однако перечисление всех этих клеток не позволяет понять, как формируются мысли, чувства и воспоминания. Головной мозг может производить мысли, а отдельные нейроны не могут: мышление — свойство более высокого порядка, появляющееся в результате организации миллиардов нервных клеток.

Различные клетки в составе тела тоже являются индивидами, только в другом понимании. Каждая клетка родится и умирает. Каждая клетка воспроизводится. И каждая клетка имеет внутри себя взаимодействующие части. Но посмотрите: тело человека состоит примерно из четырех триллионов клеток. Эти клетки формируют органы, различающиеся по форме, размеру и положению в теле. Чтобы создать сердце, печень или кишечник правильного размера и в правильном месте, клетки постоянно воспроизводятся и умирают. Существование тела возможно только благодаря координированной работе клеток. Клетки тела не ведут себя как обособленные существа: их рост, жизнь и смерть регулируются таким образом, чтобы функционировало тело. Ограничивая собственное воспроизведение и умирая в положенное время, клетки приносят себя в жертву высшей цели — функционированию тела целиком.

Существует специфический молекулярный механизм, позволяющий клеткам работать сообща и создавать тела. Клетки должны иметь возможность слипаться друг с другом. Было бы проблематично создать тело, клетки которого не удерживаются рядом друг с другом строго определенным образом. Например, клетки кожи способны механически скрепляться между собой, формируя слои ткани. Они производят коллагены, кератины и другие белки, придающие коже ее специфические свойства. Наконец, клетки тела нуждаются в средствах коммуникации для согласованного деления, смерти и активации генов. Это опять-таки делается при помощи белков: различные белки переносят сообщения, информирующие клетки о том, где и когда они должны делиться, умирать или секретировать дополнительное количество белка.

Генетический механизм, обеспечивающий эти функции, заключен в семействах генов, которые мы обсуждали в главе 5. Каждый ген семейства производит белок, слегка отличающийся от родственных белков. Например, представители класса белков, называемых кадгеринами, имеются в сотне типов клеток, и каждый специфичен для своей ткани — кожи, нервов, костей и других. Эти белки удерживают клетки вместе, как в коже, и одновременно обеспечивают путь химической коммуникации между клетками и возможность давать друг другу указания делиться, умирать или производить другие белки.

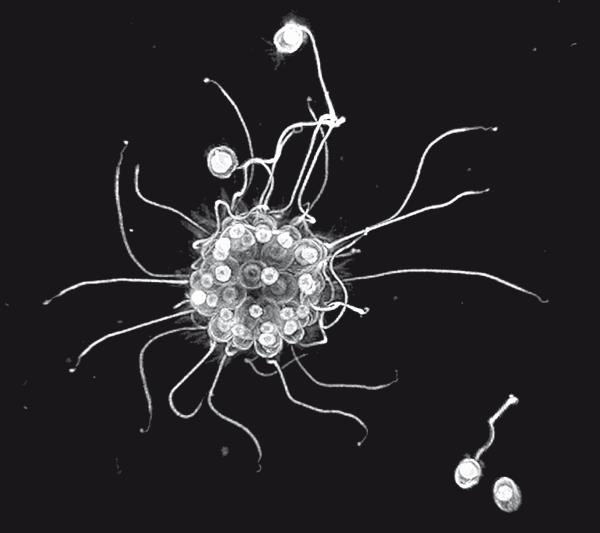
Важно отметить, что производство таких белков дорого обходится клеткам, поскольку их синтез и сборка требуют значительных затрат метаболической энергии. Вот почему тела не могли возникнуть без нового типа клеток, о которых говорила Маргулис. Описанный ею тип слияния свел воедино источник энергии и производство белка. Теперь эта химерная клетка имела энергию и ДНК для создания разнообразных белков, обеспечивших эволюцию тел. Клетки могли прикрепляться друг к другу, обмениваться информацией и вести себя по-новому.

За миллиарды лет последовательно возникали еще более сложные организмы: появление клеток нового типа, клеток с органеллами, сделало возможным следующий шаг — появление многоклеточных тел.

Осознание этой череды событий подводит нас к вопросу: как именно появились тела?

Моя коллега Николь Кинг из Калифорнийского университета в Беркли изучает один специфический тип одноклеточных существ. Эти микроскопические существа в форме зерен фасоли имеют один необычный признак — кольцо торчащих в стороны ворсинок на одном конце клетки, напоминающее тонзуру испуганного монаха. Хоанофлагелляты, или «хоаны», как любовно называет их Кинг, наделены и другими примечательными особенностями. Около десяти лет назад их геном прочли и сравнили с геномами животных и геномами других одноклеточных существ. Выяснилось, что хоанофлагелляты являются ближайшими родственниками многоклеточных животных. Это означает, что их изучение может пролить свет на механизмы происхождения тел.

Кроме того, хоанофлагелляты умеют делать важный фокус. Большую часть жизни они свободно плавают, перемещаясь с помощью своих волосков. Но в один прекрасный момент по сигналу они объединяются в группы. Эти группы, называемые розетками, поскольку по форме напоминают цветы, могут содержать десяток и более сцепленных друг с другом хоанофлагеллятов, которые ранее существовали раздельно. Переход от одноклеточных существ к многоклеточным труппам, который осуществлялся на протяжении миллиардов лет эволюции, у «хоанов» происходит за один миг.



Хоанофлагелляты могут образовывать колонии, как показано на этой фотографии

Хотя Кинг училась на молекулярного биолога, она рассуждает как палеонтолог. Охотники за окаменелостями смотрят на живых существ и задаются вопросом, какими могли быть их предки, — Кинг делает то же самое в отношении процесса формирования тел, пытаясь ответить на вопрос, какие молекулярные механизмы необходимы для формирования тела и как они возникли.

Как мы видели, клетки производят специфические белки для построения тел, поэтому, возможно, ключ к возникновению тел найдется при изучении происхождения этих молекул. Ответы содержатся в геномах — в последовательностях ДНК хоанофлагеллятов, бактерий и самых разных микробов, ожидающих своих исследователей. Используя компьютерные базы данных, ученые способны проанализировать геном организма и понять, какие именно белки он может производить.

Когда был прочитан геном хоанофлагеллятов, выяснилось одно невероятное обстоятельство. В этом одноклеточном существе уже присутствуют многие белки, которые служат для построения тел. Хоанофлагелляты используют белки для образования розеток или поиска и переваривания пищи. Эти наблюдения заставили Кинг и других ученых расширить периметр охоты и проанализировать геномы разных микробов. В результате сложилась картина эволюции, которую мы обсуждали выше.

Кинг и ее коллеги обнаружили, что белки, которые используются для построения тел животных, имеются у многих одноклеточных существ от бактерий до более сложных организмов с органеллами. Зачем им нужны эти белки, если они не служат для формирования тела? Одноклеточные организмы используют их, чтобы прикрепиться к добыче или каким-то объектам из окружающей среды, а также чтобы избегать хищников. Кроме того, одноклеточные организмы могут общаться друг с другом посредством химических сигналов. Адаптируясь к окружению, микробы создали предшественников химических молекул, впоследствии использованных животными для построения тел. Многоклеточные формы жизни могут существовать только по той причине, что новые сочетания молекул стали применяться иначе, чем применялись раньше в одноклеточных организмах. Великие изобретения, благодаря которым существуют тела, были сделаны до того, как возникли сами тела.

Недавно Кинг идентифицировала сигнал, заставляющий хоанофлагелляты собираться в розетки. В присутствии бактерий определенного вида хоанофлагелляты начинают выделять белок, который «сгоняет» их в группы. Мы точно не знаем, почему бактерии служат триггером такого поведения. Возможно, они подают какой-то химический сигнал, вызывающий образование розеток. Но это интересное наблюдение: одноклеточные организмы не только служили исходным материалом для формирования тел, но и могли индуцировать их формирование.

Для возникновения тел нужна была как готовность, так и благоприятная возможность. Механизм формирования существовал бесконечное количество лет до того, как появились первые тела, дошедшие до нас в виде окаменелостей. Примерно миллиард лет назад кислород создал новый мир для существ, которые уже готовы были в нем процветать. С повышением концентрации кислорода в атмосфере существа, использующие кислород, могли затрачивать на жизнь больше энергии. Эту энергию взяли в оборот новые клетки, о которых говорила Маргулис. Производство белков в необходимом для построения тел масштабе стало возможным только потому, что клетки имели внутри себя электростанции, работавшие на кислородном топливе. А это топливо миллиард лет назад присутствовало в изобилии.

### Сумма частей

Строение тел можно сравнить с русскими матрешками: тела содержат органы, органы состоят из тканей, которые сделаны из клеток, в клетках есть органеллы, а внутри некоторых органелл есть гены. За миллиарды лет эволюции разные части тела отказались от собственной индивидуальности, чтобы стать элементами единого большого существа. Свободножи-вущие микробы объединились с образованием клеток нового типа. Эти новые клетки обладали особыми свойствами, позволившими создать новую комбинацию в виде многоклеточных тел. Последовательно возникали более сложные типы существ с еще более сложными составными частями.

Тела и клетки существуют благодаря строго регулируемому поведению составных частей. Но за этим порядком скрывается какофония. Координация активности частей тела требует усмирения противоположных интересов разных клеток и разных частей генома. Гены, органеллы и клетки тела постоянно воспроизводятся. Если этот процесс не контролировать, какой-то элемент может возобладать над другими. Конфликт между эгоистичными элементами, пытающимися бесконтрольно воспроизводиться, и нуждами организма в целом определяет здоровье, болезнь и историю эволюции. Конфликт может стать источником усовершенствований или путем к катастрофе.

Вообразите клетку, которая ведет себя, как ей заблагорассудится, и делится и воспроизводится по собственному усмотрению или, наоборот, не умирает в положенное время в положенном месте. Такие клетки могут возобладать в теле и привести к его гибели. Именно это происходит при раке: раковые клетки нарушают правила и действуют эгоистично, не координируя свое воспроизведение и смерть с нуждами существа, в котором они находятся.

На примере рака проявляется существующее напряжение между частями и целым — в нашем случае между составными частями тела и всем телом. Если отдельные элементы тела начинают действовать в своих краткосрочных и эгоистичных интересах и бесконтрольно делиться, это может привести к гибели организма. Рак — это проявление генетических мутаций, которые накапливаются и заставляют клетки размножаться слишком быстро или не отмирать правильным образом. В ответ на подобные проявления тело выработало защиту, например иммунную реакцию, уничтожающую непослушные клетки. Если системы проверки и защиты рушатся и поведение клеток выходит из-под контроля, рак становится смертельным.

Похожий конфликт существует и на уровне генома. Прыгающие гены Барбары Макклинток живут, чтобы создавать копии самих себя, примерно как раковые клетки. Внутри тела идет война между подличающими эгоистичными элементами, которые хотят размножаться неконтролируемым образом, и организмом в целом. Многоклеточные тела с генами, пытающимися сдержать эгоистичные элементы, постоянно нападающими вирусами и триллионами совместно функционирующих клеток являются конфедерацией частей, возникших в разное время и иногда в разных местах. Эти части — иногда конфликтующие, иногда сотрудничающие, но постоянно изменяющиеся во времени — служат топливом эволюции. Тела могут эволюционировать и изменяться в новых направлениях благодаря разнообразию составляющих их частей и способов их взаимодействия.

### Миксология

Колесо существует на Земле около шести тысяч лет. Чемодан — несколько столетий. Чемоданы на колесах были изобретены несколько десятков лет назад и изменили жизнь многих путешественников. Каждый раз, когда я оказываюсь в аэропорту, я радуюсь тому, как в результате нового сочетания вещей может получиться революционное изобретение.

Органеллы Маргулис продемонстрировали мощь новых сочетаний как источника изобретений в мире природы. Что, если линия организмов не будет изобретать что-либо самостоятельно, а позаимствует признак, возникший у другого вида? Митохондрии, снабжающие энергией наши клетки, не были изобретены в результате изменений нашего генома, когда наш предок был еще одноклеточным существом. Они были изобретены кем-то другим, а затем переняты и перепрофилированы в тот момент, когда эти древние бактерии слились с нашей линией. Аналогичным образом, инфицируя геномы на протяжении миллионов лет, вирусы обеспечили им возможность синтезировать новые белки. Когда эти вирусы стали применяться по иному назначению, возникли новые молекулы, поддерживающие механизмы беременности и памяти.

Случается, что признаки появляются у одних видов, а затем заимствуются, воруются или модифицируются для нового использования другими видами. Новые хозяева могут приобретать готовые изобретения, вместо того чтобы выдумывать их самостоятельно. Комбинация частей и новые типы существ, которые могут из них формироваться, открывают возможности для эволюции.

На протяжении миллиардов лет жизнь существовала в виде одноклеточных организмов, и изобретения касались способов переработки энергии и химических соединений из окружающей среды. Жизнь была крохотной. Появление более крупных существ создало новые возможности для производства белков, для движения и питания. Телесные существа — животные, растения, грибы — появились на планете сравнительно недавно, и все они состоят из клеток, возникших в результате слияния разных существ. Изобретение тела открыло новый путь эволюции. Существа, состоящие из многих клеток, получающих энергию от собственных органелл, могут увеличиваться в размере и обзаводиться новыми тканями и органами. Результат этого процесса — разнообразие тканей и органов, помогающих животным взлетать на большую высоту, погружаться в глубины океана и конструировать спутники для изучения отдаленных уголков Солнечной системы.

### Освоение будущего

Комбинирование, заимствование и переназначение технологий и изобретений, сделанных другими видами, служило нам в прошлом на протяжении миллиардов лет. Но это также часть нашего будущего.

В 1993 году испанский микробиолог Франсиско Мохика исследовал соляные болота на побережье Коста-Бланка на юге Испании. Он хотел понять, как бактерии смогли приспособиться к жизни в средах с очень высоким содержанием соли. Что-то в их геноме обеспечивало им устойчивость к факторам окружающей среды, которые для большинства видов смертельны. В результате почти десятилетней работы Мохика расшифровал геном бактерий и нашел объяснение этого странного признака. Большая часть ДНК этих бактерий представляла собой стандартную бактериальную последовательность букв. Но в некоторых местах встречался короткий фрагмент, образующий палиндром, который одинаково читается в обоих направлениях, как имя Анна, только в этом случае последовательность состоит из букв А, Т, G и С. Кроме того, все короткие блоки палиндромов равномерно отделены друг от друга другими последовательностями, в результате чего возникает повторяющийся рисунок: палиндром, вставка (спейсер), опять палиндром и какая-то другая вставка. И вот вам еще один пример множественности в науке: одна японская лаборатория обнаружила эти палиндромные последовательности примерно за десять лет до Мохики.

Заподозрив, что это не случайность, Мохика начал искать этот странный рисунок в геномах других бактерий. Как можно догадаться, он обнаружил, что это удивительно распространенный тип последовательности, имеющийся более чем у двадцати видов. Такой четко выраженный и распространенный генетический рисунок должен нести какую-то функцию, но в чем она заключается?

К тому времени Мохика уже организовал собственную лабораторию в Испании, но для секвенирования или других высокотехнологичных лабораторных манипуляций ему не хватало финансирования. Однако он был настроен решительно и использовал свой настольный компьютер, несколько текстовых процессоров и возможности интернета для анализа генетических баз данных. Он вводил в программу последовательности палиндромов и разделяющих их спейсеров и искал, не встречаются ли они где-нибудь еще. И он их нашел, только не в бактериях. Наиболее точное совпадение он обнаружил с последовательностью вируса. Более того, это был один из вирусов, в отношении которых данный вид бактерий выработал устойчивость. Мохика на достигнутом не остановился и погрузился в изучение 88 спейсеров, разделяющих палиндромы. Более двух третей этих последовательностей соответствовали последовательностям вирусов, к которым бактерия была устойчива. Похоже, эти участки защищали бактерию от вторжения вируса.

Мохика выдвинул серьезную, но непроверенную гипотезу, что такие системы палиндромов со спейсерами представляют собой оружие бактерий против вирусов. Он написал на эту тему статью и послал ее в один из ведущих научных журналов. В первом журнале ее отвергли, даже не направив на рецензию. Из другого журнала ее вернули из-за отсутствия «значимости или новизны». Процесс повторялся пять раз, пока наконец работу не приняли в журнал по молекулярной эволюции. В том же году статью на эту же тему независимым образом опубликовали исследователи из французской лаборатории, использовавшие несколько иные методы анализа.

Далее к поиску подключились и другие лаборатории. Бактериальная защита могла оказаться ценнейшим оружием для производителей йогуртов, поскольку йогуртовые культуры страдают от нападений вирусов. На этой волне вскоре было убедительно доказано, что данная система эволюционировала в гонке вооружений между бактериями и вирусами. Вирусы нападают на бактерии, как на людей. Люди побеждают большинство вирусов с помощью иммунной системы. И описанный бактериальный механизм является неким вариантом иммунной защиты. Механизм основан на действии молекулярного «гида» и «скальпеля»: палиндромы подводят молекулярный «скальпель» к месту назначения, чтобы вырезать вирусную ДНК и обезвредить вирус. Это защита против эгоистичной природы вирусов, заставляющей их инфицировать другие клетки, размножаться и заполонять чужие геномы.

После этих открытий в ряде лабораторий мира были выполнены изобретательные и невероятно важные исследования молекулярного «скальпеля» (эту последовательность называют *Gas у) с* целью установить, как перепрофилировать систему для редактирования не только вирусной ДНК, но ДНК любого существа. В научные журналы каждый месяц сыпались статьи, описывающие способы модификации бактериальной системы для использования в организмах других видов. Эта техника, названная CRISPR-Cas (та самая, которую Нипам Патель использует для перемещения конечностей в *Parhyale),* лежит в основе редактирования генома — теперь уже хорошо известной методологии изменения геномов растений, животных и человека, которая приносит пользу в самых разных областях от сельского хозяйства до медицины. И это только начало: почти каждый месяц появляются сообщения о разработке более точных, быстрых и эффективных методов.

Данная технология позволяет переписать части генома буквально за одну ночь. А в истории эволюции такого типа изменения протекали за миллионы лет. Технология только начинает развиваться, и новости часто не подтверждаются, но совершенно очевидно, что теперь мы способны быстро и без больших финансовых затрат переписывать участки генома растений и животных. В нашей лаборатории этот подход используют для изучения рыб, совершая самую простую процедуру — удаление генов. В других лабораториях вырезают и перемещают целые участки генома и переносят гены и их переключатели между разными особями или между разными видами.

Открытие системы редактирования генома CRISPR-Cas вполне вписывается в историю эволюционных изобретений длительностью в четыре миллиарда лет. Прорыв, приведший к этой технологической революции, произошел не тогда, когда стало возможным редактировать геномы растений и животных, а в другое время — при анализе экосистем соляных болот. Далее потянулся петляющий путь открытий — с участием многих изобретателей, которые одновременно рождают одни и те же идеи, комбинируют технологии и дышат одним и тем же воздухом открытий. И точно так же, как в случае биологических изобретений, ключевым моментом стало переназначение изобретения, возникшего у одного вида (бактерии), для использования другим видом (человеком). Разработка системы CRISPR-Cas — результат одновременной работы сотен опытных и молодых исследователей. Каприз истории: множественность, а также многочисленные неожиданные связи с прошлым делают этот пример чрезвычайно притягательным для одного вида организмов — юристов. История CRISPR-Cas неотделима от истории патентных баталий.

Есть нечто грандиозное в том, что наш мозг смог достичь тех же результатов, которых клетки и геномы добивались на протяжении миллиардов лет. Технология, придуманная одним существом (бактерией), была перенята, модифицирована и применена для изменения других существ. Мозг, который присвоил и модифицировал эти биологические изобретения, сам отчасти состоит из вирусных белков с измененной функцией и подпитывается энергией с помощью бывших свободноживущих бактерий. Новые комбинации изменяют мир.

## Эпилог

В рождественский день 2018 года я вынужден был почти все утро просидеть в палатке из-за летней пурги. Когда прояснилось, я направился в горы над лагерем, чтобы размять ноги. С каждым шагом все больше ощущая свободу, я наконец оказался у подножия горы Ритчи — одной из вершин Трансантарктического хребта. Меня окружало ледяное пространство шире всей континентальной части Соединенных Штатов. Наша команда занималась поиском окаменелостей в горах, возраст которых превышал возраст гор на Северном полюсе, где была найдена рыба с ногами *Tiktaalik roseae.* Здесь, на противоположном полюсе планеты, мы искали следы самых первых рыб с костным скелетом. Поиск камней правильного типа и возраста, в которых могли бы обнаружиться такие окаменелости, привел нас в горы в этой части Антарктики.

Вершины гор выступают из-под ледников, как цветной слоеный пирог, создавая живой контраст с окружающим белоснежным морем. Слои красных, коричневых и зеленых камней хранят в себе следы 400 миллионов лет истории жизни и самой планеты. Содержащиеся в камнях структуры доказывают, что этот полярный регион когда-то был гигантской тропической дельтой размером с дельту Амазонки, а позднее — центром высокой вулканической активности. И жизнь здесь тоже менялась. Самым нижним камням около 400 миллионов лет, и в них главным образом содержатся останки рыб, тогда как возраст вершин составляет 200 миллионов лет, и в них остались следы экосистем с разнообразными пресмыкающимися.

С такого расстояния возникает искушение видеть в этих слоистых камнях отражение упорядоченной череды эволюционных изменений. Если говорить в общем, слои с первыми микроорганизмами должны залегать ниже слоев с первыми животными, слои с первыми рыбами — ниже слоев с земноводными, а слои с первыми земноводными — ниже слоев с пресмыкающимися и т. д.

Мы привыкли заполнять бреши в знаниях, исходя из собственных привычек, обычно сформированных под влиянием наших надежд, ожиданий и опасений. Наш разум стремится связывать точки в прошлом в общее повествование, в котором каждое изменение приводит к следующему линейным образом. Все видели схему эволюции человека, демонстрирующую процессию от обезьян до человекообразных обезьян и человека, сначала сгорбленных и на четырех ногах, а потом поднявшихся на две ноги. Часто эту картинку используют в ироническом плане, заканчивая линию эволюции человеком, сидящем на диване за просмотром телесериала «Симпсоны» или приклеенным к мобильному телефону. Это глубоко укоренившееся видение истории. Сколько раз вы слышали термин «недостающее звено», как будто существует какая-то великая цепь эволюционных событий, в которой одно звено обязательно ведет к следующему? И должно ли это недостающее звено непременно выглядеть как нечто среднее между предками и потомками?

Это правда, что в виде окаменелостей первая рыба появилась раньше первых наземных существ. Но, как мы видели, чем больше мы анализируем окаменелости, эмбрионы и ДНК организмов разных видов, тем чаще обнаруживаем, что многие изменения, позволившие животным жить на суше, возникли раньше, пока рыбы еще жили в воде. И каждое важное революционное изменение в истории жизни следовало тем же путем. Ничто не начинается в тот момент, когда вы думаете, что оно началось: были какие-то предшествовавшие события в прошлом, причем не там, где нам кажется. И Дарвин, отвечая Сент-Джорджу Джексону Майварту более 150 лет назад, понимал, что история жизни не могла пойти каким-то иным путем.

Дарвин не знал о ДНК, о функциях клеток или о генетических рецептах построения тел на этапе эмбрионального развития. ДНК, которая постоянно меняется и находится в состоянии войны с самой собой и с внешними захватчиками, служит основой для эволюционных изменений. Десять процентов нашего генома составляет бывшая ДНК вирусов, а еще примерно 60 % — повторяющиеся последовательности, возникшие в результате прыжков одичавших генов. Только 2 % ДНК приходится на наши собственные гены. Из-за слияния клеточного и генетического материала разных видов и постоянного удвоения и переназначения генов история жизни больше похожа на запутанное и петляющее русло реки, чем на прямой канал. Мать-Природу можно сравнить с ленивым пекарем, который производит невероятное количество изделий путем переназначения, копирования и модификации старых рецептов и разных ингредиентов. Именно благодаря множеству импровизаций, удвоений и слияний одноклеточные микроорганизмы эволюционировали таким образом, что их потомки процветают во всех уголках планеты и даже ходили по Луне.

Я постоянно возвращаюсь в памяти к той схеме, которая стала отправной точкой моей научной карьеры тридцать лет назад, — к рисунку рыбы и земноводного, соединенных стрелкой. Теперь он кажется странным, даже наивным. Он отражал состояние эволюционной биологии в ту эпоху, когда мы очень мало знали о геномах, вирусах-захватчиках или генах, которые создают тело. Ничего не было известно о рыбе с конечностями, которую мы с коллегами открыли в 2004 году, и об остальных недавно обнаруженных окаменелостях, рассказывающих о других важных событиях в истории жизни. Сегодня мы занимаемся такой наукой, о которой несколько десятилетий назад не могли даже мечтать. Как и история жизни, научный поиск полон неожиданных возвращений, поворотов, тупиков и возможностей, меняющих наши представления об окружающем мире. Даже идеи, с помощью которых мы анализируем разнообразие природы, тоже подверглись переназначению и модификации и отличаются от идей наших предшественников, живших десятилетия или столетия назад.

Как писал поэт Уильям Блейк, можно увидеть «огромный мир в зерне песка... и небо в чашечке цветка»[[21]](#footnote-21). Если вы умеете смотреть, в органах, клетках и ДНК живых существ вы можете увидеть миллиарды лет эволюции и почувствовать нашу связь со всеми формами жизни на планете.

## Благодарности

Эта книга посвящается моим покойным родителям Сеймуру и Глории Шубин с благодарностью за воспитание во мне любви к природе, интереса к ее законам и понимания важности хорошего рассказа. Во время моей предыдущей работы отец, писатель-романист, с трудом воспринимавший научные тексты, был для меня целевой аудиторией. Если ему нравился рассказ и его научное содержание, я знал, что написал хорошо. Его влияние сохранилось и здесь, на каждой странице этой книги.

Это моя третья книга, иллюстрации к которой подготовила Каллиопи Монойос. Она увлечена наукой и обладает способностью пересказывать истории с помощью рисунка. И эта книга не исключение. Она читала черновики, следила за правомерностью использования чужих материалов и оказала мне неоценимую помощь, обнаруживая несоответствия в моих рассказах и научных данных. С ее работами можно ознакомиться на сайте *www.kalliopimonoyios.com* и в Инстаграме *kalliopi.monoyios.*

Многие люди щедро делились со мной рассказами о своей научной работе, жизни или идеях. Среди них Седрик Фешотт, Боб Хилл, Мэри-Клэр Кинг, Николь Кинг, Крис Лоув, Винни Линч, Нипам Патель, Джейсон Шеферд и Дэвид Уэйк. Джон Новембр, Мишель Сейдл и Каллиопи Монойос читали черновики и сделали существенные комментарии. За любые ошибки в пересказе историй или научных фактов, естественно, я несу полную ответственность.

Сотрудники моей лаборатории выдержали мое отсутствие на протяжении трех последних лет. Я благодарю всех теперешних и бывших сотрудников: Норитаку Адачи, Мелвина Бониллу, Эндрю Герке, Кейти Мику, Мирну Мейриник, Тэцую Накамуру, Атрейо Пэла, Джойс Пьеретти, Игоря Шнейдера, Гайани Сеневиратне, Тома Стюарта и Джулиуса Табина — за то, что подталкивали и вдохновляли меня своей готовностью делать хорошую науку. Мне повезло с коллегами, которые способствовали моему продвижению в науке и развитию моих способностей рассказывать о науке. Среди них мои товарищи по полярным полевым работам, а также те, кто сотрудничал со мной и направлял меня в области молекулярной биологии: Шон Кэрролл, Тед Дешлер, Маркус Дэйвис, Джон Лонг, Адам Малуф, Тим Сенден, Хосе-Луис Гомес Скармета и Клифф Табин.

Ничто не начинается тогда, когда, как вам кажется, оно начинается. Тем или иным образом высказанные в книге мысли крутились в моей голове со времен аспирантуры в Гарварде, а потом в Беркли, когда мне повезло встретиться с людьми, чьи идеи и методы глубоко повлияли на мои представления о мире. Среди этих людей Пер Олберч, Стивен Джей Гулд, Эрнст Майр и Дэвид Уэйк. Огромное влияние на меня оказали и мои сверстники той поры, включая Энни Берке, Эдвина Джилланда и Грега Майера. Мои мысли выкристаллизовывались в беседах и дружеских спорах со всеми этими людьми.

Значительная часть книги была написана, пока я был одним из руководителей Морской биологической лаборатории в Вудс-Хоуле в Массачусетсе. Это особое место для учебы и занятий наукой, и каждый год оно притягивает к себе удивительное сообщество ученых, занимающихся науками о жизни. Я писал книгу в библиотеке Лилли, и это связывало меня с теми людьми, которые работали здесь раньше и которые стали героями некоторых глав: это Джулия Платт, Ч.О. Уитмен, Т.Х. Морган и Эмиль Цукеркандль. Библиотеки Уэлфлита, Истхэма, Орлеана и Труро обеспечивали прохладное и спокойное убежище, где я мог писать каждое лето.

Мои агенты Катинка Мэтсон, Макс Брокман и Рассел Вейнбергер наблюдали за продвижением проекта и оказывали мне постоянную поддержку. Дэн Франк был редактором трех моих книг, и каждый раз работа с ним становилась для меня мастер-классом писательского и издательского искусства. Дэн подбадривал меня, помогал улучшать текст и был терпелив по отношению ко мне. Мой издатель в Великобритании Сэм Картер оказывал мне удивительную поддержку. Помощница Дэна Франка Ванесса Рей Хогтон энергично направляла работу над проектом от рукописи до готовой книги. Замечательная редакторская команда издательства «Пантеон» — Ромео Энрикес, Эллен Фельдман, Дженет Бьель, Чак Томпсон и Лаура Старрет — героически выполнила свою работу. Благодарю Анну Найтон за дизайн книги и Перри де ла Вегу за создание замечательной обложки, соответствующей содержанию. Мне также было очень приятно работать с Мичико Кларк и рекламным отделом издательства «Пантеон».

Моя семья жила в ритме этого проекта почти пять лет и выдержала мои отлучки и бесконечные обсуждения окаменелостей, ДНК и истории жизни. Моя жена Мишель Сейдл и наши дети Натаниель и Ханна всегда были рядом со мной на этом пути, который во многом напоминал эволюцию со всеми ее поворотами, разворотами, неожиданностями и, конечно же, чудесами.

## Дополнительная литература и комментарии

Издано множество прекрасных работ, которые могут стать общим введением в тему истории жизни и планеты. Известный палеонтолог и талантливый писатель Ричард Форти написал две обзорные книги: *Life: A Natural History of the First Four Billion Years of Life on Earth,* New York: Vintage, 1999, и *Earth: An Intimate History,* New York: Vintage, 2005. Ричард Докинз работает над описанием дерева жизни в обратном порядке и рассказывает об изменении видов со временем и об инструментах, с помощью которых мы восстанавливаем эту историю, в книге *The Ancestor's Tale: A Pilgrimage to the Dawn of Evolution,* New York: Mariner Books, 2016 (в русском переводе: Ричард Докинз, *Рассказ предка: паломничество к истокам жизни,* Corpus, 2015).

Интересные и полезные источники информации о раннем периоде в истории жизни: Andrew Knoll, *Life on a Young Planet: The First Three Billion Years of Evolution on Earth,* Princeton, NJ: Princeton University Press, 2004; Nick Lane, *The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life,* New York: Norton, 2015 (в русском переводе: Ник Лейн, *Вопрос жизни,* Corpus, 2018); J. William Schopf, *Cradle of Life: The Discovery of Earth's Earliest Fossils,* Princeton, NJ: Princeton University Press, 1999. Живое и понятное описание истории окаменелостей дается в книге: Brian Switek, *Written in Stone: Evolution, the Fossil Record, and Our Place in Nature,* New York: Bellvue Literary Press, 2010.

Целый ряд замечательных книг общего плана по генетике и наследуемости вышел буквально за несколько последних лет, почти как отражение множественности в истории эволюции: Siddhartha Mukherjee, *The Gene: An Intimate History,* New York: Scribner, 2017; Adam Rutherford, *A Brief History of Everyone Who Ever Lived: The Human Story Retold Through Our Genes,* New York: The Experiment, 2017 (в русском переводе: Адам Резерфорд, *Краткая история всех, кто когда-либо жил,* ЭКСМО, 2017); Carl Zimmer, *She Has Her Mother s Laugh: The Powers, Perversions, and Potential of Heredity,* New York: Dutton, 2018 (в русском переводе: Карл Циммер, *Она смеется, как мать,* АНФ, 2020). Чтобы понять суть молекулярной эволюции и сгенерированные на ее основе новые идеи, советую прочесть книгу: David Quammen, *The Tangled Tree: A Radical New History of Life,* New York: Simon and Schuster.

Пролог

Про «рыб с руками, змей с ногами или приматов, передвигавшихся на двух ногах»: N. Shubin et al., «The Pectoral Fin of *Tiktaalik roseae* and the Origin of the Tetrapod Limb», *Nature* 440 (2006): 764—771; D. Martill et al., «A Four-Legged Snake from the Early Cretaceous of Gondwana», *Science* 349 (2015): 416—419; T. D. White et al., «Neither Chimpanzee nor Human, *Ardipithecus* Reveals the Surprising Ancestry of Both», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (2015): 4877—4884.

Глава 1. Всего два слова

Этот курс вел покойный Фариш Дженкинс, который был моим руководителем и участником экспедиций, позволивших нам обнаружить *Tiktaalik roseae.* Вдохновившая меня схема вошла в замечательную маленькую книгу о больших превращениях в эволюции позвоночных: Leonard Radinsky, *The Evolution of Vertebrate Design,* Chicago: University of Chicago Press, 1987, рис. 9.1, c. 78. Фариш был близким другом Радинского и использовал иллюстрации к книге, выполненные Шэрон Эмерсон, для своего лекционного курса. Так вышло, что Радинский до меня заведовал кафедрой анатомии в Университете Чикаго. В аспирантуре я, конечно же, не мог знать, что этот рисунок вдохновит меня на то, чтобы через много лет последовать по его стопам.

Процитированные слова Лилиан Хеллман взяты из ее автобиографии: Lillian Hellman, *An Unfinished Woman: A Memoir,* New York: Penguin, 1972. В биологии ее мысль выражается в понятиях *экзаптация* и *преадаптация.* Тонкое различие между ними обсуждается в статье: Stephen J. Gould, Elisabeth Vrba, «Exaptation — A Missing Term in the Science of Form», *Paleobiology* 8 (1982): 4—15. Также рекомендую прочесть статью: W. J. Воск, «Preadaptation and Multiple Evolutionary Pathways», *Evolution* 13 (1959): 194—211. В этих важных работах приводится множество примеров.

Мой рассказ о Сент-Джордже Джексоне Майварте взят из книги: J. W. Gruber, A *Conscience in Conflict: The Life of St. George Jackson Mivart,* New York: Temple University Publications, Columbia University Press, 1960. Труд Майварта *On the Genesis of Species,* опубликованный в 1871 году, теперь можно найти на сайте *https:⁄⁄archive.org/details/ a593007300mivauoft.*

Шестое издание книги Дарвина «О происхождении видов» есть на сайте *https://www.gutenberg.org/'files/2009/2009-h/2009-h.htm.*

«Проблема 2% крыла» была затронута Гулдом в статье «Not Necessarily a Wing» в журнале *Natural History* в октябре 1985 года.

Историю жизни и работы Сент-Илера я почерпнул из следующих источников: Н. Le Guyader, *Geoffroy Saint-Hilaire: A Visionary Naturalist,* Chicago: University of Chicago Press, 2004; P. Humphries, «Blind Ambition: Geoffroy St-Hilaire’s Theory of Everything», *Endeavor* 31 (2007): 134—139.

Первое описание австралийских двоякодышащих рыб: A. Gunther, «Description of *Ceratodus,* a Genus of Ganoid Fishes, Recently Discovered in Rivers of Queensland, Australia», *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 161 (1870—1871): 377—379. История этого открытия описана в статье: A. Kemp, «The Biology of the Australian Lungfish, *Neoceratodus forsteri* (Krefft, 1870)»,.*Journal of Morphology Supplement* 1 (1986): 181—198.

О развитии и эволюционной связи плавательного пузыря и легких: Bashford Dean, *Fishes, Living and Fossil,* New York: Macmillan, 1895. Каталог обмундирования из коллекции Дина в музее Метрополитен можно найти на сайте *http://libmma.contentdm.oclc.org/cdm/ref/ collection/р 15324C0II1 о/ id/17498.*

Для получения общей информации о жизни и работе Дина обратитесь к сайту *https://hyperallergic.com/102513/the-eccentric-fish-enthu-siast-who-brought-armor-to-the-met/.*

О кислородном дыхании: К. F. Liem, «Form and Function of Lungs: The Evolution of Air Breathing Mechanisms», *American Zoologist* 28 (1988): 739—759; Jeffrey B. Graham, *Air-Breathing Fishes,* San Diego: Academic Press, 1997. В этих работах рассказано, как возникли легкие у костных рыб, а также проведено сравнение легких и плавательного пузыря.

Новый сравнительный генетический анализ плавательного пузыря и легких выявил их глубокое сходство: А. N. Cass et al., «Expression of a Lung Developmental Cassette in the Adult and Developing Zebrafish Swim-bladder», *Evolution and Development* 15 (2013): 119—132. Дин и его современники были бы довольны.

Однако история легких — лишь один пример важной роли изменения функции в происхождении сухопутных рыб.

В возрасте 22 лет Гуннар Саве-Сёдерберг возглавил небольшую группу геологов, исследовавших горы в поисках окаменелостей. Этот поиск был сравнительно простым делом и не требовал применения высоких технологий. Каждый день члены группы расходились по горам и выискивали выступавшие на поверхность кости. Если что-то находили, то пытались понять, из каких камней происходили эти кости. Именно такой техники придерживалась и наша команда почти через 80 лет, когда в арктической Канаде мы нашли двоякодышащую рыбу *Tiktaalik roseae.*

Гуннар Саве-Сёдерберг охотился на самых древних существ, ступивших на твердую землю. В то время никто еще не находил следов животных с конечностями в камнях девонского периода, возраст которых составляет около 365 миллионов лет. Он поставил себе задачу добраться до более старых гор и найти рыбообразное земноводное — существо, совмещающее в себе признаки рыбы и земноводного животного.

Гуннар Саве-Сёдерберг прославился своей необыкновенной энергичностью; он работал до глубокой ночи и мог преодолевать гигантские расстояния в поисках окаменелостей. Он также был чрезвычайно уверен в себе. Пессимисты не находят окаменелостей; чтобы найти, нужно верить, что в камнях что-то скрывается, поскольку поиски длятся долгие часы и часто сопровождаются неудачами. Каждый день члены команды складывали находки в один из двух ящиков, подписанных буквами Р *(pisces)* для рыб и А для амфибий. Это было смелое заявление. Никто до тех пор не находил окаменелостей земноводных в камнях такого возраста. Как можно догадаться, к концу полевого сезона 1929 года ящик с окаменелостями рыб был полон, а ящик с окаменелостями земноводных все еще пустовал.

Уже в конце сезона Саве-Сёдерберг обнаружил ряд фрагментов странного вида костей среди камней Цельсия-Бьёрга — темно-красного холма вблизи льдов восточной части Гренландского моря. Он собрал дюжину камней с фрагментами костей, по большей части скрытых внутри камня. Ребра и выпуклости этих костей напоминали фрагменты известных на тот момент окаменелых рыб. Судя по тому, что от них осталось, их следовало поместить в ящик с окаменелостями рыб. Очевидно, это были кости черепа, но слишком плоские, чтобы их можно было идентифицировать как кости какой-либо известной рыбы. Саве-Сёдерберг подумал, что это могли быть земноводные. Он был оптимистом и положил их в ящик с буквой А.

Вернувшись в Швецию, Саве-Сёдерберг начал трудоемкую процедуру по извлечению крупинок камня, окружавших каждую кость. После удаления слоев камня обнаружилось настоящее чудо. Он увидел существо, которое по форме тела напоминало рыбу, но с вытянутой и плоской головой, как у земноводного. Саве-Сёдерберг нашел своих древних земноводных.

Эта находка стала знаменитой. Саве-Сёдерберг тоже стал бы знаменит, но он, к несчастью, скончался от туберкулеза, не дожив и до тридцати лет.

Историю Саве-Сёдерберга пересказал его коллега и друг Эрик Ярвик. Ярвик, участвовавший в первых экспедициях, включил краткое описание гренландских экспедиций в свою объемистую монографию об ихтиостеге — одном из первых тетрапод девонского периода: Е. Jarvik, «The Devonian Tetrapod *Ichthyostega», Fossils and Strata* 40 (1996): 1—212. Карл Циммер в книге *Fish with Fingers, Whales with Legs,* New York: Atria, 1999, в доступной форме рассказал о Саве-Сёдерберге, Ярвике и об истории этого направления исследований в целом.

Через 50 лет после Саве-Сёдерберга моя коллега Дженни Кларк из Кембриджского университета вновь посетила формацию Цельсия-Бьёрга и другие места, где он работал, чтобы посмотреть на них новым взглядом. Ее группа палеонтологов в деталях изучила открытия Саве-Сёдерберга и его заметки. Они поставили перед собой задачу найти недостающие части скелетов, которые он не собрал. Несмотря на всеобщий энтузиазм по поводу этих окаменелостей, о конечностях тех древних животных почти ничего не было известно. Кларк вознамерилась исправить ситуацию, покопавшись в камнях. Хорошая команда, удачная погода и уверенность в том, что камни таят в себе надежду, позволили ей вернуться назад с кладом окаменелостей. И в этих окаменелостях были хорошо сохранившиеся кости конечностей.

Эти конечности строились по классической схеме «одна кость, две кости, мелкие кости, пальцы», как в скелетах всех живых существ с конечностями, будь то млекопитающие, птицы, земноводные или пресмыкающиеся (см. с. 140—141). Неожиданным оказалось строение кистей и стоп. У этих животных на передних и задних конечностях было более пяти пальцев — целых восемь. Из-за дополнительных пальцев конечности были площе и шире. Все признаки конечностей — от их пропорций до следов мышц на отдельных костях — говорили о том, что животные пользовались ими как веслами, для перемещения в воде. Эти конечности были больше похожи на плавники, чем на руки.

Какое отношение это имеет к словам Дарвина? Первые животные, имевшие конечности с пальцами, использовали их не для передвижения по суше, а для плавания в воде или для маневрирования в мелких болотах и ручьях. Как и в отношении легких, поначалу это великое изобретение сухопутных существ применялось не для жизни на суше, а для освоения новых функций в водной среде. В какой-то момент появляется новый орган, и с его переназначением для решения новых задач происходит революция — переход к жизни в другой среде.

Авторитетная работа Кларк *Gaining Ground: The Origin and Evolution of Tetrapods,* Bloomington: Indiana University Press, 2012, — результат длительных исследований происхождения четвероногих животных человеком, который вывел эту область биологии на современный уровень. В ее книге сочетаются наука и история исследований, а также описывается ее большой личный вклад в изучение гренландских гор девонского периода.

Легкие, руки, локти и запястья как современных, так и давно вымерших животных впервые появились у водных существ. Революционный переход от жизни в воде к жизни на суше не был связан с какими-то новыми изобретениями. Он был связан с переделкой изобретений, появившихся на миллионы лет раньше.

Если бы история была единым путем изменений, где каждый шаг неизбежно ведет к следующему, каждый раз с постепенным улучшением какой-то одной функции, значительные изменения были бы невозможны. Для каждого важного перехода пришлось бы ждать не одного изобретения, а целой кипы одновременно зарегистрированных патентов. Но если изобретения уже сделаны и служат для какой-то функции, их перепрофилирование открывает путь для новых изменений. Сила двух дарвиновских слов как раз и заключается в умении подметить эту способность к изменениям.

Если мы знаем, что древние существа жили в воде, имея легкие и кости рук, запястий и даже пальцев, наш вопрос о заселении суши рыбами звучит иначе. Мы уже не спрашиваем, как эволюционировали существа, способные передвигаться по земле. Мы спрашиваем, почему этот переход не произошел раньше в истории нашей планеты.

Ответ опять кроется в камнях. На протяжении миллиардов лет во всех камнях на планете Земля не было одного элемента. В камнях возрастом от четырех миллиардов до 400 миллионов лет остались следы огромных океанов и более мелких морей, а также могучих рек, способных сдвигать булыжники и каменные глыбы. Но, что важно, в этих камнях нет следов присутствия наземных растений.

Представьте себе мир без растений на суше. Когда растения умирают, они разлагаются и образуют почву. Корни растений удерживают почву. Каменный мир без почвы — бесплодная пустыня. Кроме того, на такой суше животным нечего было есть.

Как показывают окаменелости, наземные растения впервые появились около 400 миллионов лет назад, и вскоре после этого возникли существа, напоминающие насекомых. Заселение суши растениями создало совершенно новый мир, в котором могли процветать разные букашки. Иногда на листьях ископаемых растений видны следы повреждений, которые говорят о том, что эти первые букашки их ели. С появлением растений появляются и продукты их разложения, поскольку растения умирают и гниют. В образующейся почве формировались мелкие ручьи и пруды, становившиеся домом для рыб и земноводных.

Рыбы с легкими очутились на суше только 375 миллионов лет назад потому, что до этого суша была для них негостеприимным местом. Появление растений и вслед за ними насекомых все изменило; теперь эти экосистемы были пригодны для жизни любых рыб, которые могли какое-то недолгое время проводить на суше. И только с образованием новой среды наши древние предки-рыбы смогли сделать свои первые шаги, используя органы, появившиеся еще в период их пребывания в воде. Выбор времени решает все.

Недавние геологические исследования показали, как растения изменили мир, в частности, как заселение суши растениями изменило состояние водных потоков девонского периода. Растения с корнями удерживали почву и способствовали формированию устойчивых берегов неглубоких потоков. Для более углубленного изучения советую статью: М. R. Gibling, N. S. Davies, «Palaeozoic Landscapes Shaped by Plant Evolution», *Nature Geoscience* 5 (2012): 99—105.

Общие обзоры об эволюции динозавров и об их связи с птицами, а также научно-популярные труды специалистов по динозаврам: Lowell Dingus, Timothy Rowe, *The Mistaken Extinction,* New York: WH. Freeman, 1998; Steve Brusatte, *The Rise and Fall of the Dinosaurs: A New History of a Lost World,* New York: HarperCollins, 2018 (в русском переводе: Стив Брусатти, *Время динозавров,* АНФ, 2019); Mark Norell, Mick Ellison, *Unearthing the Dragon,* New York: Pi Press, 2005.

Симпатичный популярный рассказ о работе Гексли об археоптериксе и происхождении птиц: Riley Black, «Thomas Henry Huxley and the Dinobirds», *Smithsonian,* December 2010.

О бароне Нопче, его колоритной жизни и пионерских исследованиях: Е. Н. Colbert, *The Great Dinosaur Hunters and Their Discoveries,* New York: Dover, 1984; Vanessa Veselka, «History Forgot This Rogue Aristocrat Who Discovered Dinosaurs and Died Penniless», *Smithsonian,* July 2016; David Weishampel, Wolf-Ernst Reif, «The Work of Franz Baron Nopcsa (1877—1933): Dinosaurs, Evolution, and Theoretical Tectonics», *Jahrhuch der Geologischen Anstalt* 127 (1984): 187—203.

Труды Джона Острома были опубликованы в 1960-х и 1970-х годах в виде нескольких статей, среди которых его формальное описание дейнониха: J. Ostrom, «Osteology of *Deinonychus antirrhopus,* an Unusual Theropod from the Lower Cretaceous of Montana», *Bulletin of the Peabody Museum of Natural History* 30 (1969): 1—165. Далее последовали другие работы: J. Ostrom, *«Archaeopteryx* and the Origin of Birds», *Biological Journal of the Linnaean Society* 8 (1976): 91—182; J. Ostrom, «The Ancestry of Birds», *Nature* 242 (1973): 136—139. Вкладу Острома в науку посвящена статья: Richard Conniff, «The Man Who Saved the Dinosaurs», *Yale Alumni Magazine,* July 2014.

Последние исследования происхождения перьев относятся как к области палеонтологии, так и к области биологии развития: R. Prum, A. Brush, «Which Came First, the Feather or the Bird?», *Scientific American* 288 (2014): 84—93; R— O. Prum, «Evolution of the Morphological Innovations of Feathers», *Journal of Experimental Zoology* 304B (2005): 570—579.

Глава 2. Эмбриональные идеи

В историях о Дюмериле больше говорится об удивившем его событии, чем о том, что он, в конце концов, смог отгадать загадку. После этого он занялся разведением колонии аксолотлей и великодушно раздавал их всем исследователям, которых они интересовали. Вероятно, потомки этой популяции все еще живут в лабораториях. Из названия статьи это понять невозможно, но вот хороший сравнительно новый обзор работ Дюмериля: G. Malacinski, «The Mexican Axolotl, *Am-bystoma mexicanum'.* Its Biology and Developmental Genetics, and Its Autonomous Cell-Lethal *Genes», American Zoologist* 18 (1978): 195—206. Некоторые ранние труды Дюмериля: М. Auguste Dumeril, «On the Development of the Axolotl», *Annals and Magazine of Natural History* 17 (1866): 156—157; «Experiments on the Axolotl», *Annals and Magazine of Natural History* 20 (1867): 446—449.

Издано несколько великолепных учебников по эмбриологии, которые стали толчком к развитию исследований в данной области. К ним относятся: Michael Barresi, Scott Gilbert, *Developmental Biology,* New York: Sinauer Associates, 2016; Lewis Wolpert, Cheryll Tickle, *Principles of Development,* New York: Oxford University Press, 2010.

Моя история о фон Бэре (включая его рассказ о путанице с эмбрионами) и Пандере отчасти основана на исторических трудах Роберта Ричардса, которые можно найти на сайте Университета Чикаго: *https://philosophy,uchicago. edu/faculty/ richards.*

Первая часть книги Стивена Джея Гулда *Ontogeny and Phylogeny,* Cambridge, MA: Belknap Press, 1985, содержит удивительное описание истории эмбриологии с рассказом о работах фон Бэра, Геккеля и Дюмериля. Замечательным продолжением темы может стать короткая обзорная статья: В. К. Hall, «Balfour, Garstang and deBeer: The First Century of Evolutionary Embryology», *American Zoologist* 40 (2000): 718—728.

Хотя на протяжении многих лет об идеях Геккеля ученикам рассказывали в школе, специалисты в данной области делились на тех, кто его превозносил, и тех, кто его ненавидел: некоторые были активными последователями его трудов, другие, такие как Гарстанг, считали его мошенником. В последних исследованиях нашли отражение разные взгляды: Robert Richards, *The Tragic Sense of Life: Ernst Haeckel and the Struggle over Evolutionary Thought,* Chicago: University of Chicago Press, 2008. Среди современных эмбриологов есть те, кто считает, что некоторые оригинальные рисунки Геккеля были выполнены с целью, мягко говоря, подчеркнуть его основные идеи: М. К. Richardson et al., «Haeckel, Embryos and Evolution», *Science* 280 (1998): 983—985.

Книга Эпсли Черри-Гаррарда *The Worst Journey in the World,* London: Penguin Classics, 2006 (в русском переводе: Эпсли Джордж Беннет Черри-Гаррард, *Самое ужасное путешествие,* Гидрометеоиздат, 1991) — пример классической экспедиционной литературы. Я прочел ее перед моей первой антарктической экспедицией. Благодаря ей порт Мак-Мердо, полуостров Хат-Пойнт и вулкан Эребус показались знакомыми, когда я впервые увидел их своими глазами.

Книга Уолтера Гарстанга *Larval Forms and Other Zoological Verses,* Oxford: Blackwell, 1951, была переиздана издательством University of Chicago Press в 1985 году.

По теме гетерохронии написано много трудов, начиная со времен Гарстанга, если не раньше. Существуют даже разные виды классификации скоростей и этапов развития. Для знакомства с основными подходами (и с хорошими ссылками) советую посмотреть: Р. Alberch et al., «Size and Shape in Ontogeny and Phylogeny», *Paleobiology* 5 (1979): 296—317; Gavin DeBeer, *Embryos and Ancestors,* London: Clarendon Press, 1962; *Stephen Jay Gould, Ontogeny and Phylogeny,* Cambridge, MA: Belknap Press, 1985. Книга Гулда в 1980-х годах вызвала большой интерес и вновь привлекла внимание к этой области исследований.

Биология земноводных и метаморфоз обсуждаются в работах: W. Duellman, L. Trueb, *Biology of Amphibians,* New York: McGraw-Hill, 1986; D. Brown, L. Cai, «Amphibian Metamorphosis», *Developmental Biology* 306 (2007): 20—33. Книга Дюэльмана и Трюб содержит детальный анализ анатомии, эволюции и развития земноводных.

Недавно проведенный анализ геномов показал, что ближайшими ныне живущими родственниками позвоночных животных являются оболочники, включая асцидий: F. Delsuc et al., «Tunicates and Not Cephalochordates Are the Closest Living Relatives of Vertebrates», *Nature* 439 (2006): 965—968. Наше понимание происхождения позвоночных также основано на изучении еще одного живого существа, ланцетника, геном которого обсуждается в статье: L. Z. Holland et al., «The Amphioxus Genome Illuminates Vertebrate Origins and Cephalo-chordate Biology», *Genome Research* 18 (2008): 1100—1111.

Обзор гипотез Гарстанга и проблемы происхождения позвоночных: Henry Gee, *Across the Bridge: Understanding the Origin of Vertebrates,* Chicago: University of Chicago Press, 2018.

Знаменитая фотография Нэфа вызывала бурные споры на протяжении нескольких лет. Почти нет сомнений, что он использовал чучела; см. Richard Dawkins, *The Greatest Show on Earth,* New York: Free Press, 2010 (в русском переводе: Ричард Докинз, *Самое грандиозное шоу на Земле,* Corpus, 2012). Хотя позы животных на фотографии были смонтированы, сходство пропорций черепа, лица и *foramen magnum* (большого затылочного отверстия) у маленьких детей и детенышей шимпанзе было подтверждено на количественном уровне (см. ссылки ниже).

Эшли Монтегю и Стивен Джей Гулд были наиболее видными сторонниками педоморфоза[[22]](#footnote-22) у человека: Ashley Montagu, *Growing Young,* New York: Greenwood Press, 1989; Stephen Jay Gould, *Ontogeny and Phylogeny,* Cambridge, MA: Belknap Press, 1985. Противоположная точка зрения отражена в статье: В. Т. Shea, «Heterochrony in Human Evolution: The Case for Neoteny Reconsidered», *Yearbook of Physical Anthropology* 32 (1989): 69—101. Хотя некоторые признаки, по-видимому, являются педоморфными, другие, такие как бипедализм, к ним не относятся.

Книга Дарси Томпсона (DArcy Wentworth Thompson, *On Growth and Form,* New York: Dover, 1992) впервые была издана в 1917 году и дала начало революции в количественной биологии. С тех пор стало активно развиваться направление морфометрии — количественного анализа изменений формы.

О роли нервного валика в развитии и эволюции: С. Gans, R. G. Northcutt, «Neural Crest and the Origin of Vertebrates: A New Head», *Science* 220 (1983): 268—273; Brian Hall, *The Neural Crest in Development and Evolution,* Amsterdam: Springer, 1999.

О жизни и работе Джулии Платт: S. J. Zottoli, Е. Seyfarth, «Julia В. Platt (1857—1935): Pioneer Comparative Embryologist and Neuroscientist», *Brain, Behavior and Evolution* 43 (1994): 92—106.

Глава 3. Дирижеры генома

Апокрифическая цитата взята из книги: J. D. Watson, *The Double Helix,* New York: Touchstone, 2001 (в русском переводе: Дж. Уотсон, *Двойная спираль,* ACT, 2013). Целиком выражение появилось в двухстраничной статье Уотсона и Крика, оповещавшей об открытии: «Мы хотим предложить структуру соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта структура обладает весьма необычными свойствами, представляющими большой биологический интерес»; J. D. Watson, F. Crick, «A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid», *Nature* 171 (1953): 737—738.

Об открытии механизмов функционирования ДНК и синтеза белка: Matthew Cobb, *Life's Greatest Secret: The Race to Crack the Genetic Code,* New York: Basic Books, 2015. Прочтите также классическую работу: Horace Freeland Judson, *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology,* New York: Simon and Schuster, 1979.

Цукеркандль и Полинг заявили о своем новом методе в серии статей, вышедших в середине 1960-х годов. Вот наиболее важные из них: Е. Zuckerkandl, L. Pauling, «Molecules as Documents of Evolutionary History *», Journal of Theoretical Biology* 8 (1965): 357—366;

E. Zuckerkandl, L. Pauling, «Evolutionary Divergence and Convergence in Proteins», 97—166; V. Bryson, H. J. Vogel, eds., *Evolving Genes and Proteins,* New York: Academic Press, 1965.

Цукеркандля и Полинга интересовало не только выявление родственных связей между видами. Они предлагали использовать различия между генами и белками в качестве часов, которые могут показать, как долго виды эволюционировали независимо друг от друга. Если скорость изменения последовательности белка почти постоянна на протяжении длительных отрезков времени, различия между белками могут показывать время.

Гипотеза молекулярных часов предполагает, что на протяжении длительных отрезков времени скорость изменения аминокислотных последовательностей белков остается постоянной. Чтобы применять эту концепцию, нужно понимать строение аминокислотных последовательностей. Давайте рассмотрим гипотетический пример и сравним последовательности белков лягушки, обезьяны и человека. Начать нужно с определения последовательности белка. Далее следует подсчитать количество аминокислот, которые различаются в этих последовательностях. Допустим, мы анализируем белок кожи. Последовательность этого белка у лягушки отличается от человеческого и обезьяньего белков на 80 аминокислот в каждом случае. Последовательности человека и обезьяны различаются между собой лишь на 30 аминокислот. Чтобы применить концепцию молекулярных часов, нам нужны палеонтологические данные, позволяющие установить скорость изменения аминокислотных последовательностей, и потом мы сможем использовать эту скорость для датировки тех событий, для которых у нас нет окаменелостей.

Допустим, на основании имеющихся окаменелостей можно утверждать, что последний общий предок лягушек, обезьян и человека жил 400 миллионов лет назад. Чтобы откалибровать часы, поделим 80 на 400 и получим, что скорость изменения белковой последовательности составляет 0,2 % за миллион лет. Имея этот результат, теперь мы можем рассчитать, когда жил общий предок человека и обезьяны: умножаем 0,2 на 30 и получаем шесть миллионов лет. Это гипотетический пример, но он показывает ход рассуждений: сначала нужно определить последовательности белков, подсчитать различия между ними, использовать окаменелости для оценки скорости изменения белков, а затем с помощью этого значения скорости определить возраст событий, для которых у нас нет окаменелостей.

Об отважной попытке Цукеркандля и Полинга написать статью, а также об обстоятельствах их работы в целом: G. Morgan, «Emile Zuckerkandl, Linus Pauling, and the Molecular Evolutionary Clock», *Journal of the History of Biology* 31 (1998): 155—178. А вот сама статья: E. Zuckerkandl, L. Pauling, «Molecular Disease, Evolution and Genic Heterogeneity», 189—225, в книге: Michael Kasha, Bernard Pullman, eds., *Horizons in Biochemistry: Albert Szent-Gyorgyi Dedicatory Volume,* New York: Academic Press, 1962.

Воспоминания об Эмиле Цукеркандле: «The Molecular Clock», *https://authors,library,caltech.edu/5436/i/hrst.mit.edu/hrs/evolution*

*/public/clock/zuckerkandl.html.*

Аллан Вильсон и Мэри-Клэр Кинг использовали этот прием в своей работе. Сначала они опубликовали важную и вызвавшую множество вопросов статью, в которой с помощью метода молекулярных часов показывали, что общий предок человека и шимпанзе жил сравнительно недавно: A. Wilson, V. Sarich, «A Molecular Time Scale for Human Evolution», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 63 (1969): 1088—1093. Они стремились включить в исследование как можно больше белков, чтобы как можно точнее откалибровать часы. Знаменитая статья Кинг: М. С. King, А. С. Wilson, «Evolution at Two Levels in Humans and Chimpanzees», *Science* 188 (1975): 107—116. Два уровня эволюции, о которых упоминают авторы, — это кодирование белка и регуляция активности генов (с помощью переключателей). Их данные показывают, что многие различия между человеком и шимпанзе связаны с различиями в том, где и когда гены проявляют активность, т. е. с регуляцией генов.

Более свежие доказательства их правоты: Kate Wong, «Tiny Genetic Differences Between Humans and Other Primates Pervade the Genome», *Scientific American,* September 1, 2014; K. Prufer et al., «The Bonobo Genome Compared with Chimpanzee and Human Genomes», *Nature* 486 (2012): 527—531.

Истории и значению проекта «Геном человека» посвящено несколько сайтов: *The Human Genome Project* (1990—2003), *The Embryo Project Encyclopedia, https://embryo.asu.edu/ pages/human-genome-proj-ect-1990—2003; What Is the Human Genome Project? National Human Genome Research Institute, https://www.genome.gov/12o11238/an-overview-of-the-human-genome-project/;* а также *https://www.nature.com/scitable/ topicpage /sequencing-human-genome-the-contrihutions-of-francis— 686.*

Основные научные статьи по результатам проекта: «International Human Genome Sequencing Consortium, Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome», *Nature* 431 (2004): 931—945; «International Human Genome Sequencing Consortium, Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome», *Nature* 409 (2001): 860—921.

Вот несколько книг о проекте «Геном человека»: Daniel J. Kevles, Leroy Hood, eds., *The Code of Codes,* Cambridge, MA: Harvard University Press, 2000; James Shreeve, *The Genome War: How Craig Venter Tried to Capture the Code of Life and Save the World,* New York: Random House, 2004. Рассказ Крейга Вентера: John Craig Venter, *A Life Decoded: My Genome: My Life,* New York: Viking Press, 2007.

Структуре генома и количеству генов в нем посвящена весьма обширная литература, включая ряд важных проектов с участием большого числа исследователей. Вот некоторые вводные примеры с богатыми библиографическими данными: A. Prachum-wat, W.-H. Li, «Gene Number Expansion and Contraction in Vertebrate Genomes with Respect to Invertebrate Genomes», *Genome Research* 18 (2008): 221—232; R. R. Copley, «The Animal in the Genome: Comparative Genomics and Evolution», *Philosophical Transactions of the Royal Society,* В 363 (2008): 1453—1461. У журнала *Nature* есть хороший вводный сайт: *https://www.nature.com/scitable/topicpage/eukaryotic-genotecomplexity-* 43 7.

Мощные поисковые программы позволяют сравнивать гены и геномы существ разных видов. Вот некоторые наиболее часто используемые из них: *ENSEMBL https: ⁄/useast.ensembl.org/;* VISTA *http://pipeline. lbl.gov/cgi-bin/gateway* 2; и поисковый инструмент BLAST *https:// hlast.nchi.nlm.nih.gov/Blast.cgi.* Опробуйте их. Они позволят вам войти в мир открытий.

Классическая статья Франсуа Жакоба и Жака Моно — одна из великих работ в области биологии: «Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins», *Journal of Molecular Biology* 3 (1961): 318—356. Новичкам понять ее нелегко. Вот этот классический и всесторонний научный труд читается легче: Horace Freeland Judson, *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology,* New York: Simon and Schuster, 1979.

Контексту появления работы Жакоба и Моно посвящена захватывающая и авторитетная работа Шона Кэрролла: Sean В. Carroll, *Brave Genius: A Scientist, a Philosopher, and Their Daring Adventures from the French Resistance to the Nobel Prize,* New York: Norton, 2013. Я думал, что знал об этих людях все, но книга Кэрролла открыла мне новый мир.

Также Шон Кэрролл написал ставшую классической книгу о роли регуляции генов в эволюции: Sean В. Carroll, *Endless Forms Most Beautiful: The New Science of Evo Devo,* New York: Norton, 2006 (в русском переводе: Шон Кэррол, *Бесконечное число самых прекрасных форм,* Corpus, 2015).

Роль *Sonic hedgehog* в аномалиях развития конечностей обсуждается в статье: Е. Anderson et al., «Human Limb Abnormalities Caused by Disruption of Hedgehog Signaling», *Trends in Genetics* 28 (2012): 364—373. Нарушения возникают в результате изменения активности гена *Sonic* или активности других генов, с которыми он взаимодействует.

Целый ряд прекрасных работ посвящен изучению переключателей, действующих на больших расстояниях (обычно их называют дистальными энхансерами): L. A. Lettice et al., «The Conserved *Sonic hedgehog* Limb Enhancer Consists of Discrete Functional Elements That Regulate Precise Spatial Expression», *Cell Reports* 20 (2017): 1396—1408; L. A. Lettice et al., «A Long-Range *Shh* Enhancer Regulates Expression in the Developing Limb and Fin and Is Associated with Preaxial Polydactyly», *Human Molecular Genetics* 12 (2003): 1725—1735; R. Hill, L. A. Lettice, «Alterations to the Remote Control of *Shh* Gene Expression Cause Congenital Abnormalities», *Philosophical Transactions of the Royal Society,* В 368 (2013), *http://doi.org! 10.1098/ rsth.2012.0yy7.*

Теперь известно множество таких дистанционно действующих переключателей. Вот несколько работ об их свойствах и влиянии на развитие и эволюцию: A. Visel et al., «Genomic Views of Distant-Acting Enhancers», *Nature* 461 (2009): 199—205; H. Chen et al., «Dynamic Interplay Between Enhancer-Promoter Topology and Gene Activity», *Nature Genetics* 50 (2018): 1296—1303; A. Tsai, J. Crocker, «Visualizing Long-Range Enhancer-Promoter Interaction», *Nature Genetics* 50 (2018): 1205—1206.

Об исчезновении конечностей у змей и корреляции с изменениями дистального энхансера гена *Sonic'.* Е. Z. Kvon et al., «Progressive Loss of Function in a Limb Enhancer During Snake Evolution», *Cell* 167 (2016): 633—642.

О последствиях изменений генетических регуляторных элементов (переключателей) написано много. Вот некоторые работы: М. Rebeiz, М. Tsiantis, «Enhancer Evolution and the Origins of Morphological Novelty», *Current Opinion in Genetics and Development* 45 (2017): 115—123; Sean B. Carroll, *Endless Forms Most Beautiful: The New Science of Evo Devo,* New York: Norton, 2006. О колюшках говорится в статье: Y. F. Chan et al., «Adaptive Evolution of Pelvic Reduction in Sticklebacks by Recurrent Deletion of a *Pitxi* Enhancer», *Science* 327 (2010): 302—305.

Глава 4. Прекрасные монстры

Томас Земмеринг был эрудитом: он одним из первых описал летающую рептилию птерозавра, конструировал телескопы, создавал вакцины и анализировал мутантов. Вот его классическая работа об аномалиях развития: S. Т. von Soemmerring, *Abbildungen und Beschreibungen einiger Misgeburten die sich ehemals auf dem anatomischen Theater zu Cassel befanden,* Mainz: kurfurstl. privilegirte Universitats-buchhandlung, 1791.

Важная статья о том, какую богатую информацию можно извлечь из анализа монстров — организмов с аномалиями и развития: P. Alberch, «The Logic of Monsters: Evidence for Internal Constraint in Development and Evolution», *Geobios* 22 (1989): 21—57.

Классическая работа по тератологии и интерпретации аномалий развития: Dudley Wilson, *Signs and Portents: Monstrous Births from the Middle Ages to the Enlightenment,* New York: Routledge, 1993.

О вкладе Жоффруа и Исидора Сент-Илеров в понимание аномалий развития: A. Morin, «Teratology from Geoffroy Saint Hilaire to the Present», *Bulletin de PAssociation des anatomistes* (Nancy) 80 (1996): 17—31 (на французском языке).

Информативный сайт об истории тератологии и ее вкладе в биологию и медицину: *A New Era: The Birth of a Modern Definition of Teratology in the Early 19th Century, New York Academy of Medicine, https:// nyam. org/ library/ collections-and-resources / digital-collections-exhibits / digi-tal-telling-wonders/new-era-birth-mo dem-definition-teratology-early— 19thcentury/.*

Классическая работа Уильяма Бейтсона о вариациях: William Bateson, *Materials for the Study of Variation Treated with Especial Regard to Discontinuity in the Origin of Species,* London: Macmillan, 1894.

Один из учеников T. X. Моргана, тоже ставший знаменитым ученым, написал воспоминания о Моргане для Национальной академии наук: А. Н. Sturtevant, *Thomas Hunt Morgan, 1866—1943: A Biographical Memoir,* Washington, DC: National Academy of Sciences, 1959; см. также веб-сайт *http://www.nasonline.org/publications/biographicalmemo irs/memo ir-pdfs/morgan — thomas-hunt.pdf.*

История Кэлвина Бриджеса стала сюжетом биографического фильма «Мушиная комната» *(The Fly Room),* вышедшего в 2014 году; обзор этого фильма есть в статье: Ewen Callaway, «Genetics: Genius on the Fly», *Nature* 516 (December 11, 2014), которая также доступна на сайте *https://www.nature.com/articles/316169a.*

Лаборатория в Колд-Спринг-Харборе поддерживает мемориальный сайт Кэлвина Бриджеса: *Calvin Blackman Bridges, Unconventional Geneticist (1889—1938), http://library.cshl.edu/exhibits/bridges.*

Об истории работ Льюиса и Бриджеса: I. Duncan, G. Montgomery, «Е.В. Lewis and the Bithorax Complex, pts. 1 and 2», *Genetics* 160 (2002): 1265—1272, и 161 (2002): 1—10. Поначалу Льюиса больше интересовало удвоение генов, чем эмбриональное развитие, отсюда его внимание к данному участку хромосомы.

О бэндинге хромосом в качестве метода изучения *Bithorax* и других мутантов: С. В. Bridges, «Salivary Chromosome Maps: With a Key to the Banding of the Chromosomes of *Drosophila melanogaster», Journal of Heredity* 26 (1935): 60—64; С. B. Bridges, T. H. Morgan, *The Third-Chromo some Group of Mutant Characters of Drosophila melanogaster,* Washington, DC: Carnegie Institution, 1923.

Классическая статья Эдварда Льюиса: Е. В. Lewis, «A Gene Complex Controlling Segmentation in Drosophila», *Nature 27G* (1978)— 565—570.

Об открытии гомеобокса одновременно сообщалось в двух статьях: W. McGinnis et al., «A Conserved DNA Sequence in Ho-moeotic Genes of the *Drosophila* Antennapedia and Bithorax Complexes», *Nature* 308 (1984): 428—433; M. Scott, A. Weiner, «Structural Relationships Among Genes That Control Development: Sequence Homology Between the Antennapedia, Ultrabithorax, and Fushi Tarazu Loci of Drosophila», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 81 (1984): 4115—4119.

Об открытии гомеобокса и его роли в эволюции подробно и с обилием литературных ссылок рассказано в книге: Sean В. Carroll, *Endless Forms Most Beautiful: The New Science of Evo Devo,* New York: Norton, 2006. Эдвард Льюис рассмотрел эти вопросы в ретроспективе: Е. В. Lewis, «Homeosis: The First 100 Years», *Trends in Genetics* 10 (1994): 341—343.

О работе Пателя c *Parhyale-.* A. Martin et al., «CRISPR/Cas9 Mutagenesis Reveals Versatile Roles of *Hox* Genes in Crustacean Limb Specification and Evolution», *Current Biology* 26 (2016): 14—26; J. Serano et al., «Comprehensive Analysis of *Hox* Gene Expression in the Amphipod Crustacean *Parhyale hawaiensis», Developmental Biology* 409 (2016): 297—309.

О роли генов гомеобокса в развитии позвоночных животных: D. Wellik, М. Capecchi, *«Нох10* and *Нох11* Genes Are Required to Globally Pattern the Mammalian Skeleton», *Science* 301 (2003): 363—367; D. Wellik, *«Hox* Patterning of the Vertebrate Axial Skeleton», *Developmental Dynamics* 236 (2007): 2454—2463.

«Гены руки» имеют точные названия — *Hoxa-* 13 и *Hoxd-* 13. Статья об удалении этих генов у мышей C. Fromental-Ramain et al., «*Hoxa-* 13 and *Hoxd-* 13 Play a Crucial Role in the Patterning of the Limb Autopod», *Development* 122 (1996): 2997—3011.

О работе Тэцуи Накамуры и Эндрю Герке, посвященной изучению роли генов гомеобокса в развитии плавников: Т. Nakamura et al., «Digits and Fin Rays Share Common Developmental Histories», *Nature* 537 (2016): 225—228. Об их работе также рассказал Карл Циммер: Carl Zimmer, «From Fins into Hands: Scientists Discover a Deep Evolutionary Link», *New York Times,* August 17, 2016.

Глава 5. Талант имитатора

Роль Вик-дАзира в истории анатомии осталась недооцененной. Он наблюдал многое из того, что заметил Ричард Оуэн в отношении сходства форм (например, гомологии), но никогда не делал обобщений, поэтому его не считают автором этой идеи. Рекомендую статьи: R. Mandressi, «The Past, Education and Science. Felix Vicq dAzyr and the History of Medicine in the 18th Century», *Medicina nei secoli* 20 (2008): 183—212 (на французском языке); R. S. Tubbs et al., «Felix Vicq dAzyr (1746—1794): Early Founder of Neuroanatomy and Royal French Physician», *Child's Nervous System* 27 (2011): 1031—1034.

Более современный взгляд на проблему удвоения органов тела (так называемая серийная гомология): Gunter Wagner, *Homology, Genes, and Evolutionary Innovation,* Princeton, NJ: Princeton University Press, 2018.

Первое описание мутанта с маленькими глазками: Sabra Colby Tice, A *New Sex-linked Character in Drosophila,* New York: Zoological Laboratory, Columbia University, 1913.

О том, как Бриджес использовал хромосомные карты для выявления удвоения генов: Calvin Bridges, «Salivary Chromosome Maps: With a Key to the Banding of the Chromosomes of *Drosophila melanogas-ter», Journal of Heredity* 26 (1935): 60—64.

О жизни Сусуму Оно: U. Wolf, «Susumu Ohno», *Cytogenetics and Cell Genetics* 80 (1998): 8—11; Ernest Beutler, «Susumu Ohno, 1928—2000», *Biographical Memoirs* 81 (2012), а также сайт *https://www. nap. edu/ read! 10470/chapter/14.*

Оно написал несколько статей и книгу, в которой рассказал о своей работе по изучению удвоения генов: Susumu Ohno, «So Much «Junk» DNA in Our Genome», 336—370, в книге: H. H. Smith, ed., *Evolution of Genetic Systems,* New York: Gordon and Breach, 1972; Susumu Ohno, «Gene Duplication and the Uniqueness of Vertebrate Genomes Circa 1970—1999», *Seminars in Cell and Developmental Biology* 10 (1999): 517—522; Susumu Ohno, *Evolution by Gene Duplication,* Amsterdam: Springer, 1970.

Yves Van de Peer, Eshchar Mizrachi, Kathleen Marchal, «The Evolutionary Significance of Polyploidy», *Nature Reviews Genetics* 18 (2017): 411—24; S. A. Rensing, «Gene Duplication as a Driver of Plant Morphogenetic Evolution», *Current Opinion in Plant Biology* 17 (2014): 43—48.

T. Ohta, «Evolution of Gene Families», *Gene* 259 (2000): 45—52; J. Thornton, R. DeSalle, «Gene Family Evolution and Homology: Genomics Meets Phylogenetics», *Annual Reviews of Genomics and Human Genetics* 1 (2000): 41—73; J. Spring, «Genome Duplication Strikes Back», *Nature Genetics* 31 (2002): 128—129.

Известно много семейств генов и история их эволюции. Хороший пример — эволюция генов опсинов, задействованных в механизме зрения: R. М. Harris, Н. A. Hoffman, «Seeing Is Believing: Dynamic Evolution of Gene Families», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (2015): 1252—1253.

Гены гомеобокса — еще одно семейство генов, возникшее за счет удвоения. О разных вопросах относительно механизмов и значения этих удвоений: Р. W. Н. Holland, «Did Homeobox Gene Duplications Contribute to the Cambrian Explosion?», *Zoological Letters* 1 (2015): 1—8; G. P. Wagner et al., *«Hox* Cluster Duplications and the Opportunity for Evolutionary Novelties», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100 (2003): 14603—14606; N. Soshnikova et al., «Duplications of *Hox* Gene Clusters and the Emergence of Vertebrates», *Developmental Biology* 378 (2013): 194—199.

Сигнальные пути с участием белков *Notch* и удвоение генов в ходе эволюции мозга стали темами двух независимых статей: I. Т. Fiddes et al., «Human-Specific *NOTCH2NL* Genes Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis», *Cell 173* (2018): 1356—1369; I. K. Suzuki et al., «Human-Specific *NOTCH2NL* Genes Expand Cortical Neurogenesis Through Delta/Notch Regulation», *Cell* 173 (2018): 1370—1384.

История жизни Роя Бриттена в изложении его коллеги, с которым они проработали много лет: Eric Davidson, «Roy J. Britten, 1919—2012: Our Early Years at Caltech», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (2012): 6358—6359. Дэвидсон и Бриттен опубликовали в соавторстве статью, в которой рассуждали о значении этих последовательностей, намного опередив время и направив исследования целого поколения ученых: R. J. Britten, Е. Н. Davidson, «Repetitive and Non-Repetitive DNA Sequences and a Speculation on the Origins of Evolutionary Novelty», *Quarterly Review of Biology* 46 (1971): 111—138.

Статья Бриттена о повторах и о методах, с помощью которых он их разыскивал: R. J. Britten, D. Е. Kohne, «Repeated Sequences in DNA», *Science* 161 (1968): 529—540. Смысл работы и ее контекст интерпретируются в статье: R. Andrew Cameron, «On DNA Hybridization and Modern Genomics», на сайте *https://onlinelibrary.wiley.com/doi/ pdf/ 10.1002/mrd. 22034.*

Об исследовании происхождения новых видов в лаборатории Маньюана Лонга: W. Zhang et al., «New Genes Drive the Evolution of Gene Interaction Networks in the Human and Mouse Genomes», *Genome Biology* 16 (2015): 202—226. Происхождение новых генов — тема активных научных изысканий. Хотя многие гены возникают в результате удвоения существующих генов, другие образуются иным путем, и эти механизмы все еще находятся в стадии изучения. Например, советую статью: L. Zhao et al., «Origin and Spread of De Novo Genes in *Drosophila melanogaster* Populations», *Science* 343 (2014): 769—772.

Первое сообщение об открытии прыгающих генов Барбарой Макклинток: Barbara McClintock, «The Origin and Behavior of Mutable Loci in Maize», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 36 (1950): 344—355. Дань уважения статье Макклинток в ретроспективе и объяснение ее смысла: S. Ravindran, «Barbara McClintock and the Discovery of Jumping Genes», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (2012): 20198—20199.

Об открытии и функционировании прыгающих генов: L. Pray, К. Zhaurova, «Barbara McClintock and the Discovery of Jumping Genes (Transposons)», *Nature Education* 1 (2008): 169.

В Национальной медицинской библиотеке в электронном виде хранятся статьи Макклинток, в том числе те, которые процитированы в данной книге, и те, которые упоминал Никсон в момент ее награждения Национальной научной медалью: *https://profiles.nlm.nih.gov/ ps/retrieve/Narrative/LL/p-nid/32.*

Глава 6. Внутреннее поле битвы

Классическая книга Эрнста Майра: Ernst Mayr, *Animal Species and Evolution,* Cambridge, MA: Harvard University Press, 1963 (в русском переводе: Эрнст Майр, *Зоологический вид и эволюция,* Мир, 1968).

Книга Ричарда Гольдшмита: Richard Goldschmidt, *Material Basis of Evolution,* New Haven, CT: Yale University Press, 1940. Статья, приведшая в ярость Майра: R. Goldschmidt, «Evolution as Viewed by One Geneticist», *American Scientist* 40 (1952): 84—98.

История жизни Гольдшмита: Curt Stern, *Richard Benedict Goldschmidt, 1878—1958: A Biographical Memoir,* Washington, DC: National Academy of Sciences, 1967, на сайте publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/goldschmidt-richard.pdf.

Майр работал в эпоху, известную становлением теории эволюционного синтеза; кульминация этого периода пришлась на конец 1940-х годов, когда генетические данные были включены в таксономию, палеонтологию и сравнительную анатомию. Во время наших традиционных чаепитий Майр часто говорил о новом синтезе, который показался на горизонте в 1990-х годах и должен был связать труды его поколения с молекулярной биологией и генетикой развития. По этой причине он рекомендовал студентам из своего окружения просматривать соответствующую научную литературу.

Очень влиятельный труд Рональда Фишера: Ronald Fisher, *The Genetical Theory of Natural Selection,* London: Clarendon Press, 1930-

Статьи Винсента Линча: V. J. Lynch et al., «Ancient Transposable Elements Transformed the Uterine Regulatory Landscape and Transcriptome During the Evolution of Mammalian Pregnancy», *Cell Reports* 10 (2015): 551—561; V. J. Lynch et al., «Transposon-Mediated Rewiring of Gene Regulatory Networks Contributed to the Evolution of Pregnancy in Mammals», *Nature Genetics* 43 (2011): 1154—1158.

Общие обзоры Линча по этой теме: G. Р. Wagner, V. J. Lynch, «The Gene Regulatory Logic of Transcription Factor Evolution», *Trends in Ecology and Evolution* 23 (2008): 377—385; G. P. Wagner, V. J. Lynch, «Evolutionary Novelties», *Current Biology* 20 (2010): 48—52. Вдохновили его на эту работу труды Макклинток: В. McClintock, «The Origin and Behavior of Mutable Loci in Maize», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 36 (1950): 344—355; а также знаменитая статья: R. J. Britten, E. H. Davidson, «Repetitive andNon-Repetitive DNA Sequences and a Speculation on the Origins of Evolutionary Novelty», *Quarterly Review of Biology* 46 (1971): 111—138.

Превращение прыгающих генов в полезные элементы генома (их «приручение») является активно развивающимся направлением исследований. Вот несколько работ на эту тему: D. Jangam et al., «Transposable Element Domestication as an Adaptation to Evolutionary Conflicts», *Trends in Genetics* 33 (2017): 817—831; E. В. Chuong et al., «Regulatory Activities of Transposable Elements: From Conflicts to Benefits», *Nature Reviews Genetics* 18 (2017): 71—86.

Хорошие обзоры о функции синцитина: С. Lavialle et al., «Paleovirology of «Syncytins», Retroviral env Genes Exapted for a Role in Placentation», *Philosophical Transactions of the Royal Society of London,* В 368 (2013): 20120507; H. S. Malik, «Retroviruses Push the Envelope for Mammalian Placentation», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (2012): 2184—2185. Об открытии синцитинов: S. Mi et al., «Syncytin Is a Captive Retroviral Envelope Protein Involved in Human Placental Morphogenesis», *Nature* 403 (2000): 785—789; J. Denner, «Expression and Function of Endogenous Retroviruses in the Placenta», *APMIS* 124 (2016): 31—43; A. Dupressoir et al., «Syncytin-A Knockout Mice Demonstrate the Critical Role in Placentation of a Fusogenic, Endogenous Retrovirus-Derived, Envelope Gene», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (2009): 12127—12132; A. Dupressoir et al., «A Pair of Co-Opted Retroviral Envelope Syncytin Genes Is Required for Formation of the Two-Layered Murine Placental Syncytio-trophoblast», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (2011): 1164—1173.

Общий обзор о роли ретровирусов в эволюции плаценты: D. Haig, «Retroviruses and the Placenta», *Current Biology* 22 (2012): 609—613.

Синцитины также были обнаружены у других организмов с напоминающими плаценту структурами, например у ящериц: G. Cornelis et al., «An Endogenous Retroviral Envelope Syncytin and Its Cognate Receptor Identified in the Viviparous Placental *Mabuya* Lizard», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114 (2017): E10991-E11000.

Поиск давно умерших или «прирученных» вирусов стал самостоятельным направлением исследований, названным палеовирусологией. Для дополнительного ознакомления советую: М. R. Patel et al., «Paleovirology — Ghosts and Gifts of Viruses Past», *Current Opinion in Virology* 1 (2011): 304—309; J. A. Frank, C. Feschotte, «Cooption of Endogenous Viral Sequences for Host Cell Function», *Current Opinion in Virology* 25 (2017): 81—89.

Работа Джейсона Шеферда о гене *Arc:* Е. D. Pastuzyn et al., «The Neuronal Gene Arc Encodes a Repurposed Retrotransposon Gag Protein That Mediates Intercellular RNA Transfer», *Cell* 172 (2018): 275—288. Эд Йонг изложил суть этой работы для более широкой публики: «Brain Cells Share Information with Virus-Like Capsules», *Atlantic,* January 2018.

Глава 7. Кости брошены

Книга, написанная Гулдом на основании лекций: Stephen Jay Gould, *Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History,* New York: Norton, 1989.

Работы Рэя Ланкестера о вырождении и множественности в эволюции: Е. R. Lankester, *Degeneration: A Chapter in Darwinism,* London: Macmillan, 1880; E. R. Lankester, «On the Use of the Term «Homology» in Modern Zoology, and the Distinction Between Homogenetic and Homoplastic Agreements», *A nnals and Magazine of Natural History* 6 (1870): 34—43.

По поводу дискуссии о конвергентной и параллельной эволюции: Simon Conway Morris, *Life's Solution: Inevitable Humans in a Lonely Universe,* Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2003. Конвей Моррис убежден, что все эволюционные превращения неизбежны. Напротив, точка зрения Джонатана Лососа сводится к тонко уравновешенной связи между случаем и неизбежностью: Jonathan Losos, *Improbable Destinies: Fate, Chance and the Future of Evolution,* New York: Riverhead, 2017.

Хороший видеоматериал о движении языка саламандры: *https:/⁄ www.youtube, сот/watch ?v—mRrllTc U eBM.*

Об анатомических основах этого удивительного свойства: S. М. Deban et al., «Extremely High-Power Tongue Projection in Pletho-dontid Salamanders», *Journal of Experimental Biology* 210 (2007): 655—667.

Статья Уэйка о движениях языка саламандры стала классикой: R. Е. Lombard, D. В. Wake, «Tongue Evolution in the Lungless Salamanders, Family Plethodontidae IV Phylogeny of Plethodontid Salamanders and the Evolution of Feeding Dynamics», *Systematic Zoology* 35 (1986): 532—551.

Удивительные примеры множественности эволюции движений языка представлены в работе: D. В. Wake et al., «Transitions to Feeding on Land by Salamanders Feature Repetitive Convergent Evolution», 395—405, в книге: К. Dial, N. Shubin, E. L. Brainerd, eds., *Great Transformations in Vertebrate Evolution,* Chicago: University of Chicago Press, 2015.

Об исследовании замерзших саламандр: N. Н. Shubin et al., «Morphological Variation in the Limbs of *Taricha Granulosa* (Caudata: Salamandridae): Evolutionary and Phylogenetic Implications», *Evolution* 49 (1995): 874—884. Эволюционная интерпретация и предсказание структуры конечностей саламандр: N. Shubin, D. В. Wake, «Morphological Variation, Development, and Evolution of the Limb Skeleton of Salamanders», 1782—808, в: H. Heatwole, ed., *Amphibian Biology,* Sydney: Surrey Beatty, 2003; N. Shubin, P. Alberch, «A Morphogenetic Approach to the Origin and Basic Organization of the Tetrapod Limb», *Evolutionary Biology* 20 (1986): 319—387; N. B. Frobisch, N. Shubin, «Salamander Limb Development: Integrating Genes, Morphology, and Fossils», *Developmental Dynamics* 240 (2011): 1087—1099; N. Shubin, D. Wake, «Phylogeny, Variation and Morphological Integration», *American Zoologist* 36 (1996): 51—60; N. Shubin, «The Origin of Evolutionary Novelty: Examples from Limbs», *Journal of Morphology* 252 (2002): 15—28.

Уэйк написал несколько статей общего плана о том, как примеры множественности в эволюции отражают общие механизмы изменений: D. В. Wake et al., «Homoplasy: From Detecting Pattern to Determining Process and Mechanism of Evolution», *Science* 331 (2011): 1032—1035; D. B. Wake, «Homoplasy: The Result of Natural Selection, or Evidence of Design Limitations?», *American Naturalist* 138 (1991): 543—561.

Еще один научный обзор множественности в эволюции: В. К. Hall, «Descent with Modification: The Unity Underlying Homology and Homoplasy as Seen Through an Analysis of Development and Evolution», *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society* 78 (2003): 409—433-

Обзор исследования карибских ящериц: Jonathan Los os, *Improbable Destinies: Fate, Chance and the Future of Evolution,* New York: Riverhead, 2017.

В лаборатории Ричарда Ленски в Университете Мичигана был проведен длительный эксперимент с бактериями, начавшийся в 1998 году. Это смелое на тот момент предприятие позволило напрямую увидеть многие важные эволюционные изменения и обеспечило нас инструментами для наблюдения за этими событиями в действии. Обзор, отражающий сложную связь детерминизма и случайности в эволюции: Z. Blount, R. Lenski, J. Losos, «Contingency and Determinism in Evolution: Replaying Life’s Tape», *Science* 362:6415 (2018): doi: io.ii26/scienceaam5979.

Глава 8. Слияния и поглощения

Исходная статья Линн Маргулис: L. [Margulis] Sagan, «On the Origin of Mitosing Cells»*, Journal of Theoretical Biology* 14 (1967): 225—274. Книга с изложением ее теории: Lynn Margulis, *Symbiosis in Cell Evolution: Life and Its Environment on the Early Earth,* San Francisco: Freeman, 1981. Цитата из ее высказываний взята из интервью в журнале *Discover magazine* от 2011 года, которое есть на сайте *http:/⁄dis-covermagazine.com/2on/apr/16-interview-lynn-margulis-not-controver-sial-right.*

Более новые работы на эту тему: J. Archibald, *One Plus One Equals One: Symbiosis and the Evolution of Complex Life,* Oxford: Oxford University Press, 2014; L. Eme et al., «Archaea and the Origin of Eukaryotes», *Nature Reviews Microbiology* 15 (2017): 711—723; J. M. Archibald, «Endosymbiosis and Eukaryotic Cell Evolution», *Current Biology* 25 (2015): 911—921; M. O’Malley, «Endosymbiosis and Its Implications for Evolutionary Theory», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112 (2015): 10270—10277.

Очень интересные и полезные источники информации о ранних этапах развития жизни: Andrew Knoll, *Life on a Young Planet: The First Three Billion Years of Evolution on Earth,* Princeton, NJ: Princeton University Press, 2004; Nick Lane, *The Vital Question: Energy, Evolution, and the Origins of Complex Life,* New York: Norton, 2015; J. William Sc hopf, *Cradle of Life: The Discovery of Earth's Earliest Fossils,* Princeton, NJ: Princeton University Press, 1999.

О работе Шопфа по изотопному анализу окаменелостей из Апекс-Черта: J. W. Schopf et al., «SIMS Analyses of the Oldest Known Assemblage of Microfossils Document Their Taxon-Correlated Carbon Isotope Compositions», *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (2018): 53—58.

Значение и эволюция индивидуальности рассматриваются в маленькой, но очень важной книге: Leo Buss, *The Evolution of Individuality,* Princeton, NJ: Princeton University Press, 1988. Басс обсуждает суть индивидуального существа и показывает действие естественного отбора по мере появления новых индивидуальностей и новых уровней отбора.

О подходе к изучению происхождения новых типов существ и их влияния на эволюцию: John Maynard-Smith, Eors Szathmary, *The Major Transitions in Evolution,* Oxford: Oxford University Press, 1998.

Замечательную лекцию Николь Кинг *Choanoflagellates and the Origin of Animal Multicellular ity* можно прослушать на сайте *https://www. ibiology. org/ ecology/ choanoflagellates/.*

*О* хоанофлагеллятах: T. Brunet, N. King, «The Origin of Animal Multicellularity and Cell Differentiation», *Developmental Cell* 43 (2017): 124—140; S. R. Fairclough et al., «Multicellular Development in a Cho-anoflagellate», *Current Biology* 20 (2010): 875—876; R. A. Alegado, N. King, «Bacterial Influences on Animal Origins», *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 6 (2014): 6: aoi6i62; D. J. Richter, N. King, «The Genomic and Cellular Foundations of Animal Origins», *Annual Review of Genetics* 47 (2013): 509—537.

Хорошее введение в тему редактирования генома с помощью технологии CRISPR-Cas, включая историю ее появления, в изложении одного из создателей метода: Jennifer Doudna, Samuel Sternberg, А *Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution,* New York: Houghton Mifflin Harcourt, 2017 (в русском переводе: Дженнифер Даудна, Сэмюел Стернберг, *Трещина в мироздании,* Corpus, 2019).

Эпилог

Гора Ритчи находится на Земле Виктории в Антарктике. Мы попали туда в рамках выполнения Американской программы по освоению Антарктики благодаря гранту 1543367 Национального научного фонда.

1. «О происхождении видов» и далее цитируется по: Дарвин Ч. О *происхождении видов путем естественного отбора или сохранении благоприятствуемых пород в борьбе за жизнь.* Сочинения. Т. 3. М.: АН СССР, 1939. [↑](#footnote-ref-1)
2. Другое название — анабас. *(Здесь и далее — прим, перев.)* [↑](#footnote-ref-2)
3. Христиан Пандер происходил из купеческой семьи, а Карл фон Бэр был дворянином. [↑](#footnote-ref-3)
4. *Аммоцет,* или пескоройка, — это личинка миноги. [↑](#footnote-ref-4)
5. В частности, это было показано выдающимся русским биологом Александром Ковалевским (1840‑1901). [↑](#footnote-ref-5)
6. То есть около 1,8 м. [↑](#footnote-ref-6)
7. Теперь Университет штата Орегон. [↑](#footnote-ref-7)
8. В США пятибалльная система оценок от А (высший балл) до Е (низший балл), так что F соответствует двойке. [↑](#footnote-ref-8)
9. *Ральф Нейдер —*  американский адвокат и политический активист левоцентристского толка; неоднократно выдвигался на пост президента США. [↑](#footnote-ref-9)
10. *Гордон Эрл Мур —*  основатель и почетный директор корпорации *Intel,* автор знаменитого «закона Мура». [↑](#footnote-ref-10)
11. Нобелевскую премию «за открытия, касающиеся генетического контроля синтеза ферментов и вирусов» разделили Франсуа Жакоб, Жак Моно и Андре Львов. [↑](#footnote-ref-11)
12. Дополнительные соски (полителия) в два раза чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. [↑](#footnote-ref-12)
13. У большинства насекомых ноги, как и крылья, являются придатками грудного отдела. [↑](#footnote-ref-13)
14. В 2020 году за разработку системы редактирования генома CRISPR‑Cas (произносится «криспер‑кас») американка Дженнифер Даудна и француженка Эммануэль Шарпантье были награждены Нобелевской премией по химии; работу с системой CRISPR в 1990‑х годах первым начал испанский биолог Франсиско Мохика (см. ниже). [↑](#footnote-ref-14)
15. Эти гены относятся к числу так называемых гомеозисных генов, имеющих в своем составе специфическую нуклеотидную последовательность (гомеобокс), состоящую примерно из 180 пар оснований; эти гены участвуют в регуляции анатомического развития животных, растений, грибов и многих одноклеточных эукариот; к их числу, в частности, относятся гены *Нох и Рах;* см. комментарий автора к главе 4 в разделе «Дополнительная литература и комментарии». [↑](#footnote-ref-15)
16. В русскоязычной медицинской литературе этот термин не используется. [↑](#footnote-ref-16)
17. Это вымышленный город; прототипом для него, по‑видимому, стал город Сенека‑Фоллс в штате Нью‑Йорк. [↑](#footnote-ref-17)
18. Главные регуляторы метаморфоза (превращения личиночной формы во взрослую особь) — гормоны щитовидной железы. [↑](#footnote-ref-18)
19. Теория Линн Маргулис была основана на идеях русского ученого Константина Мережковского и американца швейцарского происхождения Айвена Э. Уоллина; в статье, опубликованной в 1967 году в *Journal of Theoretical Biology,* Маргулис ссылалась на их полузабытые труды. Безусловно, Линн Маргулис внесла гигантский вклад в развитие этой теории, названной теорией эндосимбиоза. Подробнее о Маргулис, Мережковском и Уоллине рассказывается в книге Д. Куаммена (см. раздел «Дополнительная литература и комментарии»). [↑](#footnote-ref-19)
20. *Apex Chert* буквально можно перевести как «Сланцевый гребень». [↑](#footnote-ref-20)
21. Перевод С. Маршака. [↑](#footnote-ref-21)
22. Педоморфоз представляет собой генетически обусловленное (наследственное) сохранение во взрослом состоянии признаков более ранних стадий онтогенеза. Термин «педоморфоз» («уподобление детенышу») был введен Гарстангом в 1922 году. [↑](#footnote-ref-22)