Ник Лэйн
Кислород. Молекула, изменившая мир

Ник Лэйн
Кислород
Молекула, изменившая мир

Посвящается Ане

УДК 546
ББК 24.1
Л92

Все права защищены. Книга или любая ее часть не может быть скопирована, воспроизведена в электронной или механической форме, в виде фотокопии, записи в память ЭВМ, репродукции или каким-либо иным способом, а также использована в любой информационной системе без получения разрешения от издателя. Копирование, воспроизведение и иное использование книги или ее части без согласия издателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.

Nick Lane 2002.
OXYGEN: THE MOLECULE
That Made The World
All rights reserved including the right of reproduction in whole or in part in any form. This edition published by arrangement with Oxford University Press

Перевод с английского ООО «Айдиономикс»

Лэйн, Ник.

Л92 Кислород. Молекула, изменившая мир / Ник Лэйн ; [пер. с англ. Т.П. Мосоловой]. — Москва : Издательство «Э», 2016. — 592 с. — (civilization).

С тех пор как в 1770-х годах кислород был открыт, ученые горячо спорят о его свойствах. Этот спор продолжается по сей день. Одни объявляют кислород эликсиром жизни — чудесным тонизирующим препаратом, лекарством против старения, косметическим средством и перспективным методом лечения. Другие воспринимают его как огнеопасное вещество и страшный яд, который в конце концов уничтожит нас всех.

Ник Лэйн ответит на вопрос: кислород — наш единственный шанс на выживание или самый худший враг?

УДК 546
ББК 24.1

Научно-популярное издание

CIVILIZATION

Ник Лэйн

КИСЛОРОД
Молекула, изменившая мир

Директор редакции *Е. Кальёв*. Ответственный редактор *В. Обручев*
Выпускающий редактор *В. Иванова*. Художественный редактор *П. Петров*

В коллаже на переплете использованы иллюстрации: zffoto, Vanatchanan / Shutterstock.com
Используется по лицензии от Shutterstock.com

ООО «Издательство «Э»
123308, Москва, ул. Зорге, д. 1. Тел. 8 (495) 411-68-86.

Өндіруші: «Э» АҚ, Ресей, 123308, Мәскеу, Зорге көшесі, 1-үй.
Тел. 8 (495) 411-68-86.

Тауар белгісі: «Э»

Қазақстан Республикасында дистрибьютор және өнім бойынша арыз-талаптарды қабылдаушының өкілі «РДЦ-Алматы» ЖШС, Алматы қ., Домбровский көш., 3«а», литер Б, офис 1.
Тел.: 8 (727) 251-59-89/90/91/92, факс: 8 (727) 251 58 12 вн. 107.
Өнімнің жарамдылық мерзімі шектелмеген.
Сертификат туралы ақпарат сайтта Өндіруші «Э»

Сведения о подтверждении соответствия издания согласно законодательству РФ о техническом регулировании можно получить на сайте Издательства «Э»

Өндіруші мемлекет: Ресей
Сертификация қарастырылмаған

Подписано в печать 17.06.2016. Формат 60x90 1/16.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 37,0. Тираж экз. Заказ

ISBN 978-5-699-53573-6

ISBN 978-5-699-53573-6

© ООО «Айдиономикс», перевод на русский язык, 2016
© Оформление. ООО «Издательство «Э», 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Благодарности 4

Глава первая. Введение. Эликсир жизни и смерти 5

Глава вторая. Начало. Появление и влияние кислорода. 17

Глава третья. Бесконечная тишина. Три миллиарда лет эволюции микробов 27

Глава четвертая. Подготовка кембрийского взрыва. «Земля-снежок», изменения условий и первые животные 46

Глава пятая. Стрекоза из Болсоувера. Кислород и появление гигантов. 52

Глава шестая. Предательство в воздухе. Отравление кислородом и ультрафиолетовое излучение — общность механизмов. 85

Глава седьмая. Зеленая планета. Излучение и эволюция фотосинтеза 104

Глава восьмая. Портрет LUCA. Последний общий предок из докислородной эпохи 116

Глава девятая. Парадокс. Витамин С и двуличье антиоксидантов 134

Глава десятая. Машина по производству антиоксидантов. Сто и один способ жить в окружении кислорода. 151

Глава одиннадцатая. Половое размножение и сохранность организма. Компромиссы в эволюции старения 164

Глава двенадцатая. Ешь или будешь жить вечно! Пища, половое размножение и продолжительность жизни. 181

Глава тринадцатая. Изобретение полов. Скорость жизни и система двух полов. 193

Глава четырнадцатая. За пределами генов и судьбы. «Двойной агент» в теории старения и развития заболеваний. 218

Глава пятнадцатая. Жизнь, смерть и кислород. Уроки эволюции и старение 242

Дополнительная литература 266

Словарь терминов. 283

Благодарности

Я хочу выразить самую большую благодарность трем людям, без которых идея создания книги, возможно, никогда бы не была реализована. В первую очередь это Джон Эмсли, чьи увлекательные научные труды и щедрый исследовательский дух вдохновили многих восприимчивых химиков и писателей. Я благодарен ему за то, что он ввел меня в издательство *Oxford University Press* , а также за многочисленные дискуссии о науке, обществе и языке. Я благодарю Майкла Роджерса из издательства *Oxford University Press* , чей острый глаз и издательское мастерство помогли воспитать целое поколение писателей, работающих в жанре научно-популярной литературы. Я признателен ему за то, что он поверил в возможность создания этой книги, за его своевременные подсказки и литературную правку, а также за его поддержку на протяжении всей моей работы. Наконец, я благодарю мою жену, Ану Идальго, которая жила и дышала этой книгой вместе со мной. Обладая многогранными знаниями, она с улыбкой указывала мне на глупые ошибки и при этом поддерживала мою убежденность в справедливости основных идей. Она отмечала любые неясности в тексте, и хотя порой мне было нелегко с ней соглашаться, полагаю, без ее участия книга не была бы понятна ни одному человеку, включая меня самого.

Я также выражаю признательность многим другим людям, которые нашли время, чтобы прочесть и прокомментировать отдельные части книги. Я очень благодарен коллегам, которые подробно ответили на мои письма. Я благодарю профессора геологии и геофизики из Йельского университета Роберта Бернера, профессора экологии из Университета Южной Дании в Оденсе Дональда Кэнфилда, Жозе Кастрезану из отдела биоинформатики Европейской молекулярно-биологической лаборатории в Гейдельберге, лектора по прикладной химии из Университета Абертай в Данди Дэвида Бремнера, профессора биологической геронтологии из Университета Ньюкасла Тома Кирквуда, профессора клеточной биологии растений из Университета Лунда в Швеции Джона Аллена и профессора физиологии из Университета Комплутенсе в Мадриде Густаво Барху. Я также хочу поблагодарить некоторых моих коллег за плодотворные дискуссии: лектора по хирургии из Независимого королевского госпиталя Лондона Барри Фуллера, лектора по биохимии растений и биотехнологии из Университета Абертай в Данди Эрику Бенсон, пионеров в исследовании гемоксигеназ из Института медицинских исследований в Нортвик Парке в Лондоне Роберто Моттерлини и Роберту Форести и неутомимого руководителя этого института профессора Колина Грина.

Я выражаю благодарность моим друзьям, которые прочли и прокомментировали значительные фрагменты текста, что позволило мне сделать книгу более занимательной или хотя бы менее мучительной для читателя. Я благодарен Винсу Десмонду, Яну Эмброузу, Эллисон Джонс, Полу Эсбури, Малкольму Дженкису и Майку Картеру. Я благодарю моих родителей и моего брата Макса за вдохновенные обсуждения стиля и стремление приблизиться к научным проблемам с другой стороны культурного раздела, а также за их бесконечную поддержку. Без них я бы никогда не взялся за этот труд.

Но даже при такой помощи мне не удалось избежать некоторых ошибок и неточностей. К счастью, рукопись попала в руки опытного литературного редактора Элинор Лоуренс, которая внесла в текст множество исправлений. Наконец, я благодарю Эбби Хидона из издательства *Oxford University Press* , который быстро и четко отвечал на все мои вопросы по поводу процесса книгоиздания. Ответственность за все оставшиеся в книге погрешности полностью лежит на мне.

Глава первая. Введение. Эликсир жизни и смерти

Очень трудно охарактеризовать кислород. С момента его открытия в 1770-х гг. его свойства и химические реакции вызывали споры и среди ученых, и среди шарлатанов. Эти противоречия не разрешены до сих пор. Кислород вдыхают как эликсир жизни – чудодейственный тоник, средство против старости, источник красоты и мощное лекарство. Но тот же кислород – огнеопасное вещество и смертельный яд, который в конце концов нас убивает. Популярная пресса полна противоречивых высказываний. Говорят, что вдыхание чистого кислорода в «кислородных барах» и медицинских клиниках творит чудеса, тогда как противоположные, аскетичные условия «высокогорной терапии» якобы устраняют избыточный кислород. Лечение так называемым активным кислородом (под которым подразумевают озон или пероксид водорода) считают чудодейственным средством от бактериальных инфекций и даже от рака. Но в то же время нам говорят, что секрет долголетия заключается в употреблении в пищу антиоксидантов, которые защищают нас от тех же самых «активных» форм кислорода. Кажется, кислород, как магнит, притягивает к себе самые разные глупости и противоречия.

Но какими бы путаными ни были наши представления, они сходятся в одном: кислород – очень важное вещество. В конце концов, если мы перестанем им дышать, то через несколько минут умрем. Человеческое тело устроено так, что кислород может поступать ко всем 15 миллионам миллионов составляющих его клеток. Символичный красный цвет крови объясняется простой химической связью между кислородом и гемоглобином в красных клетках крови (эритроцитах). Страх задохнуться или утонуть – физически лишиться доступа кислорода – одно из самых жутких ощущений для любого человека. Планета без кислорода в нашем представлении – изрытое кратерами безжизненное пространство вроде Марса или Луны. Наличие кислорода в атмосфере – лакмусовая бумажка, свидетельствующая о присутствии жизни: вода указывает на возможность существования жизни, но кислород говорит о ее присутствии – только живые существа могут создавать ощутимое количество кислорода в атмосфере. Даже если оставить в стороне эмоциональную сторону вопроса, все согласны, что вырубка дождевых лесов и загрязнение океанов лишают Землю ее «легких», наполняющих атмосферу животворящим кислородом. Как мы увидим дальше, это не так, однако такая точка зрения указывает на нашу чрезвычайно высокую оценку значимости кислорода. Возможно, не так уж и странно, что мы приписываем этому газу без цвета и запаха мистические и целебные свойства.

Эта книга – о кислороде, а еще о жизни и о смерти: о том, как и почему жизнь создала кислород и адаптировалась к нему, об эволюции и о будущей жизни на Земле, об энергии и здоровье, болезнях и смерти, половом размножении и воспроизведении, о нас самих. Об истинном значении кислорода многие из нас даже не подозревают, а оно гораздо удивительнее всех его оздоровительных свойств. Но прежде чем отправиться в путь, давайте определим правила игры. Кислород – лекарство или яд? Или и то и другое? И в чем разница? Простейший способ найти ответ – отправиться в прошлое, к самым истокам возникновения жизни на Земле.

Даже история изучения кислорода является спорной. Первенство в

открытии этого элемента приписывают английскому священнику и химику Джозефу Пристли, шведскому аптекарю Карлу Шееле или французу, сборщику налогов и создателю современной химии Антуану Лавуазье. Шееле был первым из трех, но слишком долго выжидал и шесть лет не публиковал свои результаты. Пристли получил кислород в 1774 г., пропуская сфокусированный луч солнечного света через оксид ртути, и быстро написал на эту тему три трактата. Эти двое вполне могли бы разделить между собой лавры первооткрывателей, однако никто из них не смог полностью оценить значение собственного открытия. Оба отметили, что в чистом кислороде горение происходит активнее (Шееле даже назвал открытый им газ «огненным воздухом»), но оба воспринимали горение неверно, считая, что при горении не затрачивается кислород, а выделяется невидимое вещество («флогистон»). Они воспринимали кислород как чистый воздух, лишенный примеси флогистона.

Революционер в химии и консерватор в политике Лавуазье разрушил эту извращенную идею за год до французской революции. Лавуазье дал новому газу название «кислород» и окончательно доказал, что именно кислород является активным компонентом воздуха[1]. Он заявил, что горение – это реакция между кислородом и углеродом или другими веществами. В знаменитом эксперименте он показал, что алмазы Священной Римской империи (состоящие из углерода) испаряются при нагревании в присутствии кислорода (в этой реакции образуется углекислый газ), но в бескислородной среде устойчивы при нагревании. Алмазы вечны только в среде без кислорода. Лавуазье пошел дальше. Собирая газы и используя свои сверхчувствительные весы, он показал, что горение и человеческое дыхание – по сути один и тот же процесс: в обоих случаях происходит реакция между кислородом и веществами, содержащими углерод и водород, и образуются вода и углекислый газ.

Лавуазье занимался опытами по взвешиванию газов, выделяющихся при дыхании и потоотделении, когда за ним пришли солдаты революционного трибунала в сопровождении безумной толпы. За время своей научной деятельности Лавуазье нажил влиятельных врагов, в числе которых был вождь революции Жан-Поль Марат. По нелепому обвинению в подмешивании воды в табак и присвоении причитающихся государству налогов Лавуазье был приговорен к смертной казни и гильотинирован в мае 1794 г. Узнав об этом, знаменитый математик Лагранж заметил: «Понадобилось лишь одно мгновение, чтобы отрубить эту голову, но, может быть, и столетия будет мало, чтобы создать подобную ей».

Забавно, но эта знаменитая история об открытии кислорода, по-видимому, неверна. Алхимики не только обнаружили его намного раньше, но и имели совершенно четкое представление о его значении. В 1604 г., за 170 лет до Шееле, Пристли и Лавуазье, польский алхимик Михаил Сендивогий писал: «Человек возник на Земле и живет на ней благодаря воздуху; в воздухе есть тайная пища для жизни... чей сконцентрированный невидимый дух лучше, чем вся Земля». Он предположил, что эта «воздушная пища жизни» циркулирует

[1] Слово «кислород» имеет греческий корень и означает «образующий кислоту», что связано с ошибочной идеей о том, что кислород входит в состав абсолютно всех кислот. Это верно в отношении серных и азотных кислот, но неверно для остальных, таких как соляная кислота. – *Здесь и далее примеч. авт.*

между воздухом и землей в виде необычной соли – селитры[2]. При нагревании до температуры выше 336 °С селитра разлагается, высвобождая кислород, который алхимики называли *воздушной селитрой* . Сендивогий считал, что обнаружил Эликсир Жизни, «без которого ни один смертный не может жить и ничто в мире не растет и не производится». Но Сендивогий не ограничился теорией. По-видимому, он научился получать кислород путем нагревания селитры и вполне мог передать свои знания датскому изобретателю и алхимику Корнелиусу Дреббелю – забытому герою науки эпохи Возрождения.

В 1621 г. Дреббель блестящим образом продемонстрировал практическое значение кислорода. К тому времени он уже создал для короля Англии Якова I вечный двигатель, заряжающийся от солнечного света, различные холодильники и автоматы, а теперь сконструировал первую в мире подводную лодку. Яков в окружении тысяч подданных расположился на берегу Темзы, чтобы посмотреть на первое путешествие корабля длиной в десять миль – из Вестминстера до Гринвича. Управляемая двенадцатью гребцами деревянная субмарина провела под водой около трех часов. Интереснее всего, как Дреббелю удалось осуществлять снабжение гребцов свежим воздухом на протяжении всего этого времени. По свидетельствам очевидцев, которые позднее (в 1660 г.) обсуждал великий химик Роберт Бойль, для замены «жизненно важной части воздуха» Дреббель использовал бутыль жидкости (по другим данным, это был газ):

«Дреббель считал, что для дыхания нужен не весь воздух, а лишь некая его „душа“, квинтэссенция воздуха, при исчерпании которой весь остальной каркас (как *я* [курсив Бойля. – *Примеч. авт.*] позволю себе выразиться) воздуха не способен поддерживать горящее в сердце пламя жизни... Поэтому время от времени он [Дреббель], осознавая, что лучшая и чистейшая часть воздуха исчерпана... приоткрывал сосуд с жидкостью, быстро заполняя испорченный воздух недостающей жизненно важной составляющей, так что он опять становился пригодным для дыхания».

Вероятно, Дреббель смог наполнить бутыли кислородом путем нагревания селитры, следуя инструкциям своего наставника Сендивогия. Совершенно очевидно, что Сендивогий, Дреббель и Бойль осознавали, что воздух представляет собой смесь газов, одним из которых является жизненно важный газ кислород. Они понимали, что при горении или дыхании в ограниченном пространстве из воздуха удаляется содержащийся в нем кислород. Бойль писал о дыхании и горении в одинаковых терминах («горящее в сердце пламя жизни»), хотя, конечно, не осознавал, насколько похожими являются эти два процесса. Современник и коллега Бойля по Лондонскому королевскому обществу Джон Мейоу продвинулся дальше. Он показал, что красный цвет крови объясняется тем, что при дыхании в легкие попадает воздушная селитра

---

[2] Действительно можно подумать, что селитра (нитрат калия, KNO_3) конденсируется из воздуха: ее белая корка образуется на хорошо удобренной почве (содержащей азот). У этой соли есть несколько замечательных свойств. Она не только является прекрасным удобрением, но использовалась также для консервирования мяса и как лекарственное средство в народной медицине. При добавлении в напитки селитра охлаждает их не хуже льда, а при приеме внутрь оказывает сильное разогревающее действие. Полученная с добавлением селитры кислота (*aqua regia* , царская водка) способна растворять золото. Кроме того, селитра является ключевым компонентом пороха, изобретенного китайскими алхимиками в IX в.

(кислород). Он считал, что воздушная селитра является нормальной составляющей воздуха, из которого она «становится пищей для огня, а также попадает в кровь животных при дыхании... Не сам воздух, а лишь его наиболее активная и тонкая часть является пищей для огня». Таким образом, несмотря на архаичность языка Мейоу, в его идеях еще в 1674 г. отразилось совершенно современное представление о кислороде.

На таком научном базисе приверженность Пристли теории флогистона (идеи о том, что при горении в воздух выделяется невидимое вещество) через сто лет кажется комичной, но он был совсем не одинок. Идея флогистона на добрую часть столетия затормозила исследования состава воздуха. Для объяснения экспериментальных результатов флогистону иногда приписывали положительный вес, иногда отрицательный, а иногда приходилось признать, что он не имеет веса. Даже те, кто считает Пристли первооткрывателем кислорода, признают, что приверженность этой теории ослепила его и не позволила в полной мере осознать значение сделанного открытия[3]. Однако в другом отношении Пристли оказался на удивление прозорливым: он предсказал не только целебные свойства кислорода (который он упорно называл лишенным флогистона воздухом), но и его потенциальную опасность. В трактате «Эксперименты и наблюдения над различными типами воздуха», опубликованном в 1775 г., он обсуждал собственный опыт вдыхания чистого кислорода:

«Ощущения от его вдыхания для моих легких не отличались в значительной степени от вдыхания обычного воздуха, но после этого на протяжении некоторого времени я чувствовал в груди особую легкость. Возможно, когда-нибудь этот очищенный воздух сможет стать предметом роскоши... Наблюдая за большой мощью и живостью пламени свечи, горящей в этом чистом воздухе, приходишь к выводу, что он может оказаться особенно полезным для легких в определенных болезненных состояниях, когда обычного воздуха не хватает, чтобы достаточно быстро уносить смрад. Однако на основании этих экспериментов, возможно, следует также заключить, что хотя этот чистый, избавленный от флогистона воздух [кислород] может быть очень полезен в медицинских целях, он может не подходить нам в обычном, здоровом состоянии; как свеча, которая гораздо быстрее горит в этом лишенном флогистона воздухе, так и мы, как бы это выразиться, в этом чистом воздухе можем *проживать слишком быстро* [курсив Пристли. – *Примеч .авт* .] и силы живого существа могут очень быстро подходить к концу. Моралист сказал бы, что нам гораздо больше походит тот воздух, который создала для нас природа».

Тот, кто вдыхал чистый кислород в «кислородном баре», может посмеяться над причудливой аналогией Пристли и его моральными опасениями, но мало кто из исследователей не согласится с сутью этих замечаний. Удивительно, но в словах Пристли содержится первое (насколько я знаю) предположение о том, что кислород ускоряет старение. Это предостережение не было замечено современниками ученого, которые немедленно устремились использовать лечебный потенциал кислорода.

---

[3] Чтобы быть до конца честным, нужно признать, что Пристли прекрасно осознавал все недостатки теории флогистона. Он сравнивал флогистон со светом и теплом, которые тоже нельзя было взвесить (нельзя этого сделать и теперь).

Несмотря на имевшиеся подозрения, на протяжении следующих ста лет на токсичность кислорода не обращали внимания.

Первым человеком, который стал широко использовать чистый кислород в терапевтических целях, был Томас Беддоуз. В 1798 г. в Бристоле Беддоуз основал Пневматический институт ингаляционной терапии, в котором работал выдающийся молодой химик Гемпфри Дэви. Оба любили лечить больных, страдавших незлечимыми на тот момент недугами. К сожалению, они были чрезмерно самонадеянны при выборе пациентов, и их методы редко оказывались успешными. Хуже того, содержавшиеся в газовых смесях примеси часто вызывали воспаление легких (любопытно, что чистый кислород тоже может вызывать воспаление легких). Из-за этих сложностей и нестабильности поставок кислорода институт закрыл свои двери в 1802 г. Позже Дэви описывал эту работу как «мечты непризнанного гения, который не смог довести до конца ни одного эксперимента».

Такая череда надежд и разочарований длилась на протяжении большей части XIX в. Из-за примесей в газовых смесях и различия в способах назначения кислорода клинический консенсус так и не был достигнут. Иногда пациент дышал кислородом напрямую через маску или мешок, иногда газ пропускали через бадью с водой, расположенную у постели больного, а воздух разгоняли по комнате с помощью вентилятора. Поражение такого экспериментального подхода было неизбежным. При столь разных способах назначения и отсутствии системного анализа не приходится удивляться противоречивым результатам. Адвокаты кислородной терапии заявляли о чудодейственных исцелениях (что могло быть справедливым, например, при воспалении легких), но сторонники традиционных методов лечения по большей части не выражали энтузиазма и считали, что положительная динамика была временной, поверхностной или мнимой. Отсутствие консенсуса еще более усугубляли мошенники и шарлатаны, заявлявшие доверчивой публике о существовании секрета «сложного кислорода». Некоторые из этих рекламных заявлений 1880-х гг. удивительным образом напоминают заявления современных сторонников лечения «активным кислородом». К счастью, тогда, как и теперь, победу одержали врачи, практикующие честную кислородную терапию.

Интерес врачей к кислородной терапии возник в результате публикации ряда странных сообщений о том, что повышенное давление кислорода может влиять на здоровье. Например, пациенты с воспалением легких, живущие в высокогорной местности, например в Мехико, скорее выздоравливали, если переезжали вниз, в долину, где давление кислорода выше. Аналогичным образом, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями лучше себя чувствуют на уровне моря, чем в горах. Заинтересованный этими сообщениями американский врач Орвел Каннигем рассудил, что еще более высокое давление может усилить положительный эффект. В результате серии успешных экспериментов при финансовой помощи благодарных пациентов в 1928 г. в Кливленде (Огайо) он создал самую большую из когда-либо существовавших барокамер – полый стальной шар диаметром 20 м и высотой пять этажей, давление в котором было вдвое выше атмосферного давления на уровне моря (этот проект обошелся примерно в миллион долларов).

Каннигем превратил свой стальной шар в подобие отеля – с курительными комнатами, рестораном, богатым убранством и индивидуальными номерами. К сожалению, он использовал не кислород, а сжатый воздух, так что давление

кислорода в помещении было таким же, как при подаче кислорода через маску, только стоимость лечения была значительно выше. Хуже того, Каннигем лечил больных не с воспалением легких или сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым такая процедура могла бы помочь, а приглашал пациентов с диабетом, пернициозной анемией и раком, исходя из ошибочной идеи, что все эти состояния вызваны анаэробными (боящимися кислорода) бактериями. Как цели, так и результаты подобной терапии не удовлетворили Американскую медицинскую ассоциацию, которая назвала эту схему лечения «гораздо более интересной с экономической, чем с медицинской точки зрения». Стальной шар простоял еще несколько лет, а в 1942 г. был пущен на металлолом и использован для военных целей.

Но, как выясняется, Каннингем был недостаточно настойчив. Несмотря на сложную историю, кислородная терапия все-таки получила теоретическое обоснование в начале XX в. благодаря трудам знаменитого шотландского врача Джона Скотта Холдейна (отца биолога Дж. Б. С. Холдейна). Холдейн был экспертом в области глубоководной медицины, а в годы Первой мировой войны занимался лечением больных, пострадавших от отравления хлором. Результаты своих исследований он суммировал в новаторской книге «Дыхание», опубликованной в 1922 г., в которой утверждал, что некоторые пациенты с респираторными, сердечно-сосудистыми и инфекционными заболеваниями *поддаются лечению* с помощью длительных ингаляций кислорода. Он считал, что при правильной подаче кислорода лечение может не только быть паллиативным, но и останавливать дегенеративные процессы, позволяя организму восстановить утерянное равновесие.

На таких же принципах основана и современная кислородная терапия, хотя даже сегодня мы толком не знаем, насколько благотворным может быть действие кислорода. Результаты обширных клинических испытаний, опубликованные в январе 2000 г. в престижном журнале *New England Journal of Medicine* , показали, что вдыхание 80% кислорода на протяжении двух часов после хирургических операций на толстой и прямой кишке вдвое снижало риск развития раневых инфекций по сравнению с рутинной практикой (вдыхание 30% кислорода). Тот факт, что такое простое лечение дает столь заметные результаты, является весьма обнадеживающим. Но очень показательно, что в наши дни методы лечения XIX в. все еще могут быть медицинской сенсацией. Этот пример демонстрирует, кроме прочего, насколько деятельность мошенников и шарлатанов может затормозить прогресс науки.

Еще одна причина осторожных высказываний Холдейна заключается в возможной токсичности кислорода. Вот что он писал:

> «Необходимо принимать во внимание возможную опасность длительного вдыхания чистого кислорода и сопоставлять ее с риском от прекращения кислородной терапии. Никаких общих правил здесь не существует. Ход лечения должен быть выбран врачом на основании тщательного обследования пациента с привлечением всего имеющегося опыта и знаний».

Понятно, что врачи предпочитают быть осторожнее, но в чем же,

собственно, состоит риск? Возможно, сдержанное высказывание Холдейна воспринимается как сухая теория, однако кислород, особенно под давлением, может вызывать серьезные физиологические реакции, что было известно Холдейну на основании практики глубоководных погружений.

В обычных условиях токсичность кислорода проявляется медленно и скрыто. Многие пациенты в больницах получают кислородную терапию, проводят сутки или даже недели в кислородных палатах или вдыхают кислород в барах без каких-либо негативных последствий для здоровья. Космонавты часто дышат чистым кислородом на протяжении недель, хотя давление воздуха в кабине космического корабля составляет лишь треть атмосферного давления, так что дыхание чистым кислородом в космосе соответствует вдыханию 33% кислорода. Связь давления и концентрации кислорода в атмосфере объясняет гибель в огне трех американских астронавтов во время наземных испытаний корабля «Апполон-1» в 1967 г. В космосе в кабине корабля всегда поддерживается повышенное давление по сравнению с окружающим вакуумом, поэтому ракеты конструируют таким образом, чтобы они могли выдерживать большой перепад давления. По этой причине в кабине «Аполлона-1» даже во время тренировок создавалось повышенное давление. К сожалению, кабину заполняли не воздухом, а чистым кислородом. Это означает, что содержание кислорода составляло не 33, а 130%. Искра в электропроводке в этой обогащенной кислородом среде немедленно вызвала сильнейший пожар, и за считанные минуты температура повысилась до 2500 °С.

Но кислород не только горюч, он токсичен при вдыхании. Токсичность зависит от концентрации кислорода и длительности процедуры. Обычно люди могут дышать чистым кислородом сутки или двое, но более длительное воздействие бывает опасным. Если же концентрация кислорода растет за счет повышения давления, токсическое действие может оказаться очень серьезным.

О токсичности кислорода стали говорить в конце XIX в., когда появилось первое снаряжение для водолазов. Водолазы погружались в воду вместе с дыхательными аппаратами, обычно наполненными чистым кислородом. Под давлением воды кислород компрессировался, и вдыхание чистого кислорода на глубине ниже восьми метров вызывало состояние, напоминающее эпилептический припадок, а потеря сознания под водой может закончиться трагически.

Кислородные конвульсии подробно описал французский физиолог, профессор Сорбонны Поль Берт. В знаменитой монографии, опубликованной в 1878 г., Берт обсуждал влияние давления кислорода на состояние животных, помещенных в барокамеру. При очень высокой концентрации кислорода через считанные минуты у животных начинались конвульсии и наступала смерть. Еще через десять лет, в 1899 г., шотландский физиолог Джеймс Лоррен Смит показал, что такой же смертельный, хотя и отсроченный, эффект может наблюдаться даже после вдыхания кислорода в более низкой концентрации. У животных, помещенных в среду с 75% кислорода и выше, даже при нормальном атмосферном давлении через некоторое время начинались очень серьезные воспалительные процессы в легких, отчего животные погибали через несколько дней. По этой причине концентрация кислорода в больничном оборудовании всегда очень строго контролируется. Однако для водолазов конвульсии и повреждение легких по-прежнему остаются реальной угрозой. Имена Поля Берта и Джеймса Лоррена Смита навсегда сохранились в терминологии

аквалангистов[4].

Многие дайверы с баллонами, наполненными чистым кислородом, остерегаются погружаться на очень большую глубину, однако у моряков иногда нет выбора. В опубликованных в 1942 г. «Правилах аварийной эвакуации с подводных лодок Королевского военного флота» были перечислены симптомы кислородного отравления:

> «покалывание в пальцах рук и ног и подергивание мышц (особенно рта); конвульсии и потеря сознания, вслед за которыми, если не приняты меры, наступает смерть».

Военные аквалангисты во время войны выдумали ужасного монстра по имени Кислород Пит, который прятался на дне и поджидал неосторожных ныряльщиков. На языке моряков «встретить Пита» означало отравиться кислородом.

Очевидно, необходимо было более детально прояснить суть кислородного отравления и строго определить пределы человеческих возможностей и оптимальный состав газовых смесей. Королевский морской флот Великобритании поручил Дж. Б. С. Холдейну продолжить дело, начатое его отцом. Холдейн всегда предпочитал ставить эксперименты на самом себе, и в данном случае он подвергал себя и своих коллег воздействию разной концентрации кислорода при разном давлении и замечал время до начала конвульсий[5]. Вдыхание чистого кислорода под давлением в семь атмосфер вызывало конвульсии уже через пять минут. Позднее Холдейн писал:

> «Конвульсии очень сильные, и в моем случае повреждение спины было настолько серьезным, что спина болит до сих пор, спустя год. Конвульсии длятся около двух минут и сменяются слабостью. Я нахожусь в состоянии крайнего ужаса, в котором все мои попытки выбраться из стальной камеры совершенно бесполезны».

Усилия Холдейна дали результат. Королевский военный флот разработал несколько секретных азотно-кислородных смесей («найтрокс»), снижавших риск кислородного отравления и азотного наркоза. Эти смеси использовались британскими коммандос, защищавшими Гибралтар во время Второй мировой войны, и хранились в таком секрете, что даже военный флот США раскрыл их

---

[4] Эффект Поля Берта – острая мозговая форма кислородной интоксикации; эффект Лоррена Смита – хроническая легочная форма отравления. – *Примеч. пер.*

[5] В знаменитом эссе «О том, как быть собственным подопытным кроликом», посвященном опытам на самом себе и опубликованном в 1928 г., Холдейн писал: «Чтобы делать с собаками то, что можно делать с обычными студентами-медиками, нужно получить разрешения в трех экземплярах, подписанные двумя архиепископами». Ему также казалось странным, что лишь немногие химики пытаются узнать, что значит *почувствовать самого себя* более кислым, более щелочным или более разбавленным.

только в 1950-х гг. Благодаря «найтроксу» британские аквалангисты могли работать на большой глубине. Их стратегия заключалась в том, чтобы заманивать противника на такую глубину, где он погибал от конвульсий. Поцелуй кислорода! Вот уж действительно коварный Альбион!

Очевидно, что вдыхание кислорода в высокой концентрации опасно. Под давлением выше двух атмосфер чистый кислород вызывает конвульсии и иногда приводит к смерти. Кислород создает примерно пятую часть общего атмосферного давления, так что при вдыхании чистого кислорода под давлением две атмосферы в легкие попадает примерно в десять раз больше кислорода, чем в обычных условиях. В более низкой концентрации кислород редко вызывает конвульсии, но все же вдыхание чистого кислорода при нормальном атмосферном давлении (что в пять раз выше нормы) на протяжении нескольких дней может спровоцировать опасное для жизни повреждение легких. При таком воспалении легких человек не может нормально дышать, кислород не попадает в кровь, и смерть наступает от недостатка кислорода в остальных частях тела. При еще более низкой концентрации кислорода (40-50%, что примерно вдвое выше нормы) легкие функционируют нормально, но при длительном воздействии все же могут повреждаться. В таких условиях организм потихоньку адаптируется, снижая частоту сердечных сокращений и производство эритроцитов. Эти изменения противоположны тому, что происходит при недостатке кислорода на больших высотах. В результате в обоих случаях ткани получают столько же кислорода, сколько и раньше, – не меньше и не больше. Такие адаптации подчеркивают важность поддержания постоянного уровня кислорода в тканях. Они также показывают, что мы не можем извлечь какую-либо долгосрочную выгоду от вдыхания воздуха с низким или высоким содержанием кислорода, за исключением тех случаев, когда мы больны и по этой причине испытываем недостаток кислорода[6].

Я думаю, многим понятна идея, что избыток кислорода может быть вреден – даже очень хороших вещей в какой-то момент становится многовато. Аналогичным образом, никого не удивляет, что организм реагирует на небольшие пертурбации, устанавливая новое физиологическое равновесие. Совсем другое дело, если нам скажут, что кислород в концентрации 21% токсичен и в конце концов убивает нас. Это означает, что за миллионы лет эволюции мы не смогли адаптироваться к той концентрации кислорода, которую выбрала для нас природа. Такое утверждение звучит как минимум странно, но именно на нем строится *свободнорадикальная теория* старения. Если говорить кратко, эта теория утверждает, что старение (и смерть) являются результатом вдыхания кислорода на протяжении всей жизни. Таким образом, кислород не только необходим для жизни, но также является основной причиной старости и смерти.

Многие слышали о свободных радикалах, хотя весьма смутно

---

[6] Спортсмены, тренирующиеся на большой высоте над уровнем моря, должны спускаться вниз за считанные дни или недели до состязаний, иначе все преимущества таких тренировок теряются. При тренировках на высоте в организме образуется больше эритроцитов, поглощающих из воздуха дополнительный кислород. При возвращении вниз организм адаптируется к более высокому содержанию кислорода в воздухе и снижает выработку эритроцитов. Преимущества никогда нс сохраняются дольше периода адаптации.

представляют себе, что это такое. Большинство важных для биологических систем свободных радикалов – это реакционноспособные формы молекулярного кислорода, которые могут повреждать биологические молекулы (подробнее мы поговорим об этом в главе 6). Вне зависимости от того, вызывает ли кислород конвульсии и внезапную смерть, медленные повреждения легких или очень медленное старение, действует он всегда одним и тем же образом: все формы кислородной интоксикации связаны с образованием свободных радикалов кислорода. Как заметил великий алхимик XVI в. Парацельс, все зависит от дозы. Конвульсии связаны с массированным воздействием свободных радикалов на головной мозг, легкие повреждаются в результате более слабой атаки. Но свободные радикалы оказывают не только токсическое действие. Без них невозможно горение, а также фотосинтез и дыхание. Когда с помощью кислорода мы экстрагируем энергию из пищи, в качестве промежуточных продуктов неизбежно образуются свободные радикалы. Суть всей химии кислорода, вне зависимости от того, считаем ли мы его «плохим» или «хорошим», состоит в образовании свободных радикалов.

В традиционной формулировке гипотеза о том, что вдыхание кислорода вызывает старение организма, чрезвычайна проста. В процессе клеточного дыхания внутри каждой клетки нашего тела постоянно образуются свободные радикалы. Бóльшая часть устраняется антиоксидантами, но защитные системы организма несовершенны. Некоторые свободные свободные радикалы обходят защитные механизмы и повреждают жизненно важные элементы клеток и тканей, такие как ДНК и белки. Со временем повреждения накапливаются, и в какой-то момент организм перестает функционировать. Эту постепенную деградацию организма называют старением.

В соответствии с таким традиционным (в данном случае несколько упрощенным) представлением чем больше мы потребляем антиоксидантов, тем лучше наш организм противостоит атакам свободных радикалов. Вот почему фрукты и овощи полезны для здоровья — в них содержится много антиоксидантов. В наши дни люди часто принимают антиоксиданты в виде пищевых добавок, полагая, что в еде их недостаточно. Идея заключается в том, что употребление большого количества антиоксидантов может затормозить старение и развитие старческих заболеваний (так называемое антиоксидантное чудо).

В реальности картина чуть сложнее и гораздо интереснее. Я согласен, что свободные радикалы кислорода вызывают старение, только выводы из этого следуют практически противоположные. Даже закармливая самих себя самыми мощными антиоксидантами, мы не сможем продлить жизнь до 150 или 200 лет. Напротив, прием антиоксидантов способен повысить вероятность развития некоторых заболеваний. Антиоксиданты – всего лишь пешки в сложной системе адаптаций, возникшей в ходе развития жизни в кислородной среде. Понять роль антиоксидантов можно только при анализе всей системы в целом. Приспособление жизни к опасностям и возможностям, которые принес с собой кислород, имело чрезвычайно серьезные последствия.

Давайте рассмотрим несколько примеров. Практически вся жизнь на современной Земле существует за счет фотосинтеза – образования органического вещества растениями, водорослями и некоторыми бактериями под действием энергии солнечного света. Вполне вероятно, что фотосинтез (побочным продуктом которого является кислород) эволюционировал только по

той причине, что жизнь уже научилась защищаться от свободных радикалов кислорода, возникающих под действием ультрафиолетового излучения. Возможно, именно поэтому на Земле появилась жизнь, а на Марсе нет. Другой пример. Современный мир населен крупными растениями и животными. Но первые многоклеточные организмы, возможно, эволюционировали из сгустков клеток, собиравшихся вместе, чтобы совместными усилиями справляться с возрастающей концентрацией кислорода, образующегося за счет фотосинтеза. Если бы не опасность кислородной интоксикации, жизнь, возможно, не изобрела бы ничего более сложного, чем тина. Даже размер живых веществ связан с кислородом. Большой размер тела позволяет не бояться кислородной интоксикации, поскольку у очень крупных животных скорость метаболизма сравнительно низкая, и это объясняет появление невероятных стрекоз с размахом крыльев, как у современной чайки, а также, возможно, развитие и гибель динозавров. А половое размножение? Почему полов именно два, а не один, три или несколько? Вполне вероятно, что эволюция двух полов связана с необходимостью жить в среде кислорода. Дальше я объясню, что дети могут родиться здоровыми только в том случае, если их родители относятся к двум разным полам, иначе потомство родится больным и склонным к преждевременному старению. Возможно, это объясняет, почему клонированные животные часто умирают в молодом возрасте. Например, овечка Долли в пять лет страдала от артрита, поскольку ее «реальный» возраст соответствовал 11 годам. Наконец, подумайте о летающих животных. Птицы и летучие мыши живут невероятно долго для своего размера. Почему? Способность летать требует адаптации метаболизма к кислороду, что одновременно обеспечивает большую продолжительность жизни. Если мы хотим увеличить продолжительность жизни, нужно понять, в чем заключается секрет птиц.

Эти важные тезисы я объясню и докажу позднее. Они являются частью нашего путешествия, призванного установить влияние кислорода на нашу жизнь и смерть.

Я не буду скрывать от вас, что эта книга о науке. Но перед вами не сухой перечень информации: как и сама наука, книга полна случайностей, экспериментов, странностей, спекуляций, гипотез и предсказаний. Науку часто представляют как набор фактов, иногда отрывочных. Научный метод определяют как поиск «истины», но, если бы это было так, большинству людей, включая самих ученых, наука казалась бы невероятно скучной. Мнение о том, что наука открывает доступ к объективной реальности (в отличие от субъективного мира этики), противопоставляет науку религии как системе моральных воззрений, а ученых наделяет ролью проповедников. На самом же деле наука позволяет изучать функционирование природы, но далека от объективной реальности. Очень часто научные «факты» оказываются ошибочными или неправильно истолковываются. Кроме того, ученые ссорятся между собой по поводу интерпретации малопонятных научных открытий, дискредитируя коллег перед широкой общественностью. Не приходится удивляться, что общественность относится к науке и к ученым с возрастающим скептицизмом. В результате все меньше молодых людей мечтают о карьере ученого. А это настоящая трагедия. Возможно, трагедию удастся предотвратить, если лучше объяснять людям, как функционирует наука – показать процесс

творческого поиска.

Интерес ученых лежит в области неизведанного и состоит в освоении новых территорий. Однако эти изыскания редко позволяют сразу воссоздать точную картину мира, они больше напоминают составление средневековой географической карты – фрагментарного, но узнаваемого отражения реальности. Ученые пытаются соединить между собой контуры фрагментов с помощью уточняющих экспериментов. Значительная часть прелести науки заключается в разработке и интерпретации экспериментов, позволяющих проверить справедливость гипотетического пейзажа. Поэтому я постараюсь объяснять эксперименты и наблюдения, которые легли в основу данной книги. Я покажу, что факты можно интерпретировать разными способами, и представлю исходные данные со всеми их изъянами, чтобы читатель сам мог делать выводы и оценивать справедливость моих заключений. Я надеюсь, что такой подход поможет читателю почувствовать дух приключений, который толкает ученых в область неизведанного.

Таким образом, наука создает гипотезы на основе специфических, но ограниченных по объему доказательств – островков знаний в океане неизвестности. Очень часто отдельные результаты приобретают смысл только в контексте более общей картины. Во всех научных статьях есть раздел «Обсуждение результатов», в котором исследователи пытаются представить свои новые результаты в свете общей теории. Однако современная наука характеризуется очень сильной специализацией. Крайне редко медики ссылаются на результаты геологов или палеонтологов, а химики почти никогда не рассматривают свои результаты в свете теории эволюции. Чаще всего это не важно, но при изучении кислорода слишком узкий взгляд непозволительно ограничивает перспективу. В этом конкретном случае геология и химия имеют непосредственное отношение к эволюции, а палеонтология и физиология животных вносят значительный вклад в медицину. Все эти дисциплины позволяют лучше понять механизмы нашей жизни и смерти.

Такой междисциплинарный подход не только необходим для понимания роли кислорода в жизни и смерти, но и предлагает новые перспективы развития всех смежных дисциплин. Взгляд на эволюцию и медицинские вопросы через призму кислорода позволяет найти разгадки очень старых загадок. Я уже привел один пример – эволюция двуполой системы размножения. Анализ самой системы (почему полов именно два) не позволяет дискриминировать различные гипотезы. Мы даже не можем исключить возможность, что «просто так получилось». Может показаться, что изучение роли кислорода в процессах старения не имеет к этому никакого отношения, но системный подход позволяет сделать вывод, что только наличие двух полов обеспечивает воспроизведение видов с подвижными половыми клетками, ищущими полового партнера. Такой подход также объясняет, почему невозможно увеличить продолжительность жизни просто с помощью приема антиоксидантов, и указывает нам более реальные способы замедления старения и развития старческих заболеваний. Кислород служит своеобразным увеличительным стеклом, позволяющим разглядывать жизнь в необычном ракурсе. Вот почему эта книга – о жизни, смерти и кислороде, а не только о кислороде.

Я старался писать для широкой аудитории, которая, возможно, мало знакома с наукой, и надеюсь, что результат будет понятен любому читателю, готовому приложить небольшое усилие. Вся книга – это единое доказательство,

и, чтобы понять смысл полностью, ее придется прочесть до конца! Однако каждая глава содержит отдельную историю, и для ее понимания не нужно запоминать всю информацию, изложенную в предыдущих главах. Мы увидим, что адаптация жизни к кислороду, начавшаяся примерно 4 млрд лет назад, до сих пор влияет на строение нашего организма. Мы поймем, что кислород связывает между собой столь разные факты и явления, как излучение, ядерные реакции, Всемирный потоп, фотосинтез, глобальное оледенение, гигантские насекомые, хищные монстры, пища, половое размножение, стресс и инфекционные заболевания. Мы обнаружим, что через призму кислорода удается иначе взглянуть на природу старения, болезней и смерти. Мы увидим, что простой газ без цвета и запаха создал тот мир, в котором мы живем, и определил наш путь в этом мире. Итак, давайте поговорим о том, как и почему кислород влиял на эволюции жизни на планете с самого начала.

Глава вторая. Начало. Появление кислорода

Сначала кислорода не было. Четыре миллиарда лет назад кислород, вероятно, составлял одну миллионную часть воздуха. Сейчас в воздухе содержится около 21% кислорода (примерно 208 550 ppm. – частей на миллион). Как же произошло такое невиданное в истории Земли «загрязнение атмосферы»? Мы с вами не воспринимаем этот процесс как загрязнение, поскольку не можем обойтись без кислорода – он является для нас источником жизни. Однако для мельчайших одноклеточных организмов, населявших первозданную Землю, кислород служил чем угодно, только не источником жизни. Это был смертельный яд, способный убивать даже в очень малых дозах. До сих пор в болтах, на океанском дне и в нашем собственном кишечнике обитает множество организмов, которые ненавидят кислород. Многие из них погибают в среде с содержанием кислорода в 1000 раз ниже, чем в атмосфере. Для их древнейших предков загрязнение атмосферы кислородом было катастрофой. Им пришлось сдать доминирующие позиции и спрятаться в незаметных закоулках.

Такие ненавидящие кислород организмы называют *анаэробами* – они не могут использовать кислород и во многих случаях живут исключительно в бескислородной среде. Дело в том, что они не имеют защиты от токсичного действия кислорода – у них нет или очень мало антиоксидантов. Напротив, большинство современных организмов спокойно переносят высокое содержание кислорода в воздухе, поскольку как следует запаслись антиоксидантами. Как это произошло? Как современные организмы создали систему антиоксидантной защиты? В традиционных учебниках говорится, что у первых клеток, которые начали выделять кислород в качестве токсичного побочного продукта, антиоксидантов не было: как они могли адаптироваться к газу, которого раньше не существовало? Если верно предположение, что антиоксиданты возникли после повышения уровня кислорода в атмосфере, резкий рост его должен был представлять очень серьезную угрозу для существования жизни на Земле. Если кислород оказывал на первые анаэробные клетки примерно такое же действие, как на их современных потомков, на Земле должно было происходить столь массовое вымирание анаэробных организмов, перед которым блекнет даже история исчезновения динозавров.

Какое это имеет значение? В соответствии с упомянутой в главе 1 свободнорадикальной теорией старения токсичность кислорода определяет

продолжительность нашей жизни. Если так, в этом «виновата» эволюционная адаптация жизни к присутствию кислорода. Действительно ли подъем уровня кислорода стал причиной массового вымирания организмов? Как адаптировалась жизнь? Если старение и смерть являются следствием невозможности адаптироваться, возможно, нам поможет опыт организмов, которым удалось избежать гибели? Способны ли мы «сделать» что-то из того, что сделали они? В следующих главах мы попытаемся ответить на некоторые из этих вопросов, исследуя эволюцию организмов в ответ на повышение уровня кислорода на протяжении миллиардов лет.

В последние десятилетия происхождение и ранняя история жизни вновь стали привлекать интерес исследователей. И некоторые из основополагающих идей были полностью пересмотрены. Но старые взгляды укоренились настолько прочно, что даже в новых учебниках биологии все еще слышны отголоски. Многие ученые, работающие в других областях, как будто не замечают этих изменений. Мне кажется полезным описать прежнее видение проблемы, поскольку приписываемая кислороду роль подчеркивает его токсичность.

В 1920-х гг. Дж. Б. С. Холдейн в Англии и Александр Опарин в России независимым образом начали размышлять о возможном составе атмосферы первозданной Земли, основываясь на данных о составе современной атмосферы Юпитера (который определяют по оптическому спектру). Холдейн и Опарин утверждали, что, если Земля возникла в результате конденсации облака газа и пыли, как Юпитер и другие планеты, исходная атмосфера Земли должна была состоять из такой же ядовитой смеси водорода, метана и аммиака. Их идеи укоренились надолго и легли в основу знаменитой серии экспериментов Стенли Миллера и Гарольда Юри, выполненных в США в 1950-х гг. Миллер и Юри пропускали электрические искры (имитируя разряды молнии) через газовую смесь, содержащую три газа из атмосферы Юпитера, и собирали продукты реакции. Они обнаружили сложную смесь органических соединений, включая аминокислоты, из которых все живые существа синтезируют белки. Ученые утверждали, что подобные реакции могли превратить первичный океан в органический бульон, содержащий все исходные элементы для возникновения жизни. Для зарождения жизни в этой смеси требовались только благоприятный случай и время, а их было предостаточно: нашей планете 4,5 млрд лет, а самые древние окаменелости крупных животных имеют возраст не более полумиллиарда лет. За 4 млрд лет многое может произойти.

Выбор состава газовой смеси в экспериментах Миллера и Юри был оправдан как с практической, так и с теоретической точки зрения. Водород, метан и аммиак не могут долго существовать в присутствии кислорода и света – смесь окисляется, и после этого выход органических продуктов быстро снижается. На химическом языке *окисление* – это удаление электронов из атома или молекулы. Обратный процесс присоединения электронов называют *восстановлением* .

Слово «окисление» происходит от слова «кислород». Кислород активно отбирает электроны у других молекул. Чтобы легче было запомнить, воспринимайте кислород как едкое и разрушающее вещество, что-то вроде средства для отмывания краски. Окисление можно сравнить со снятием оболочки «электронной краски», а восстановление – с воссозданием красочного покрытия[7]. Важно, что кислород способен «нападать» на молекулы и отнимать у

[7] Запомнить помогает мнемоническое правило «ВВО/ООВ»: *в* зял (электроны), *в* осстановился – *о* кислитель; *о* тдал (электроны), *о* кислился – *в* осстановитель. – *Примеч. пер.*

них электроны. Современные клетки защищаются от этого нападения с помощью антиоксидантов, но сначала никаких антиоксидантов не было. Свободный кислород в первичной атмосфере оказался бы страшным бедствием, поскольку мог разрушать любые органические молекулы и первые клетки.Тот факт, что жизнь все-таки зародилась, говорит о том, что кислорода в заметном количестве в первичной атмосфере не было.

Таким образом, по-видимому, первые клетки возникли в бескислородной атмосфере и должны были производить энергию без помощи кислорода. Это кажется разумным предположением. Вспомним, что в конце XIX в. Луи Пастер называл брожение «бескислородной жизнью» и дальнейшие исследования подтвердили его правоту. Поскольку дрожжи и многие другие одноклеточные организмы используют брожение для получения энергии и имеют простую структуру, легко предположить, что они являются реликтами древнейшей жизни. Эти одноклеточные существа должны были жить за счет сбраживания растворенных в океане органических соединений, пока их не вытеснили первые фотосинтезирующие бактерии – цианобактерии (которые раньше поэтично, но неграмотно называли сине-зелеными водорослями).

Цианобактерии научились использовать для своих целей энергию Солнца. Это крошечные существа, но за миллиарды лет несчетное множество цианобактерий (в капле воды содержится несколько миллиардов таких клеток) незаметно наполнило воздух ядовитым кислородом. Сначала кислород взаимодействовал с растворенными в океане минеральными солями или продуктами эрозии наземных гор. На протяжении сотен миллионов лет этот гигантский природный ресурс служил буфером, поглощавшим свободный кислород.Однако в конечном итоге емкость буфера была исчерпана. И тогда внезапно (по геологической временной шкале) атмосфера и океан заполнились кислородом. Результат оказался ужасным – «кислородный холокост». Вот что писала в 1986 г. профессор Линн Маргулис из Университета Массачусетса:

> «Это величайший из всех пережитых Землей кризисов. Многие виды микробов мгновенно исчезли. Микробы не имели защиты от такого бедствия, кроме стандартного способов репарации и удвоения ДНК, переноса генов и мутаций. В результате множества смертей и усиления половой активности, характерной для бактерий в токсичной среде, произошла перестройка сверхорганизма, который мы называем микрокосмом. Стали появляться новые устойчивые бактерии, которые быстро заняли место чувствительных к кислороду бактерий на поверхности Земли, а выжившие переселились в анаэробные слои ила и почвы. Этот „холокост“, сравнимый с ядерной катастрофой, которая пугает нас сегодня, перерос в самую невероятную и важную революцию в истории жизни».

В соответствии с данной точкой зрения успешность нового мира объясняется не только способностью микроорганизмов противостоять токсичности кислорода, но и удивительной модификацией, в результате которой клетки стали зависеть от того самого вещества, служившего для них смертельным ядом. Обитатели этого славного нового мира стали получать энергию с помощью кислорода.

Далее, как утверждает старая теория, из-за нашей зависимости от

кислорода мы забываем, что этот газ токсичен и напрямую связан со старением и смертью, не говоря уже о том, что представляет серьезную пожарную опасность. По ходу эволюции реакционная способность кислорода влияла на его накопление в атмосфере. Нам говорят, что ко времени расцвета многоклеточных форм жизни, примерно 550 млн лет назад, уровень кислорода в атмосфере достиг 21%; установилось природное равновесие. Если концентрация кислорода повышается слишком сильно, его токсичное действие начинает подавлять развитие растений. В результате снижается объем кислорода, образующегося в процессе фотосинтеза. Нам говорят, что при содержании кислорода выше 25% даже в дождевых лесах могут возникать обширные пожары. Напротив, если уровень кислорода опускается ниже 15%, животные начинают задыхаться и не горят даже сухие веточки. Судя по анализу ископаемого древесного угля в осадочных породах, на протяжении 350 млн лет на Земле непрерывно бушевали свирепые пожары. Это означает, что уровень кислорода никогда не опускался ниже 15%. Таким образом, со времен возникновения современных растений и животных биосфера сама регулирует уровень кислорода в атмосфере.

Именно такой истории учили меня, и многие из этих идей до сих пор популярны, во всяком случае не подвергаются сомнению. И хотя доказательств их справедливости не так уж много, звучат он более ли менее убедительно. Суммируем сказанное: жизнь возникла в первичном бульоне в результате химической реакции между атмосферными газами – метаном, аммиаком и водородом. Первые клетки сбраживали этот бульон, пока их место не заняли цианобактерии, использовавшие солнечную энергию и осуществлявшие фотосинтез, в результате которого в атмосферу выделялся ядовитый кислород. Этот активный газ окислял горы и океаны и в конечном итоге стал накапливаться в атмосфере, вызывая массовую гибель организмов – «кислородный холокост». Из золы возник новый мировой порядок, зависевший от того самого газа, который уничтожил бóльшую часть клеток-предшественников. Обитатели этого нового мира получали энергию с помощью кислорода. Токсичность и реакционная способность кислорода заставляют биосферу поддерживать его содержание на уровне 21%.

Эта история настолько прочно закрепилась в моем сознании, что я был страшно возмущен, когда услышал по телевизору, что во время каменноугольного периода – примерно 300 млн лет назад – уровень кислорода поднимался до 35%. «Это невозможно! – подумал я. – Все бы сгорело! Растения не могли бы расти!» И я был не одинок в своем возмущении. Хотя эту идею выдвигали серьезные геохимики мирового уровня, поначалу ее осмеивало большинство биологов и геологов. И только когда я начал серьезно изучать этот вопрос, я убедился в правоте ревизионистов. Многие детали все еще остаются спорными, и многих элементов недостает, но одно могу сказать точно: за последние 20 лет мы вышли из царства «геопоэзии» и вошли в эпохи молекулярных доказательств, определяющих новые модели глобальных изменений. Я считаю новые доказательства достаточно убедительными, даже если современная версия событий сталкивается с проблемой кислородной токсичности и иногда противоречит интуиции.

Прежде чем проанализировать эти доказательства и их связь с нашей современной жизнью, мы должны переориентироваться в новой действительности. Почти все перечисленные выше тезисы были пересмотрены. Новая версия событий гласит, что жизнь вовсе не зародилась из первичного бульона, а возникла в горячих серных источниках, называемых черными

курильщиками, расположенных в подводных срединных океанических хребтах[8]. Парадоксально, но последний общий предок всех форм жизни, ласково называемый LUCA (Last Universal Common Ancestor), по-видимому, использовал для дыхания следовые количества кислорода еще до того, как его потомки обучились фотосинтезу. Оказывается, первые клетки не зависели от брожения, а умели извлекать энергию из самых разных неорганических элементов и соединений, включая нитрат, нитрит, сульфат и сульфит, а также кислород. В таком случае LUCA умел защищаться от кислорода еще до того, как свободный кислород появился в воздухе. Скорее всего, потомки этой клетки, такие как цианобактерии, тоже имели защиту от побочного продукта собственной жизнедеятельности и поэтому не пострадали от «кислородного холокоста».

На самом деле, не существует никаких неопровержимых доказательств того, что кислород когда-либо вызывал массовую гибель живых организмов. По-видимому, концентрация кислорода в атмосфере не сразу достигла контролируемого биосферой равновесия, а изменялась скачками под действием небиологических факторов, таких как движение тектонических плит и оледенение. И каждый подъем уровня кислорода сопровождался активным видообразованием, в результате которого различные формы жизни занимали все новые и новые вакантные экологические ниши – как пустые прерии способствовали колонизации Американского Запада. Накопление кислорода в атмосфере немедленно вызвало появление одноклеточных *эукариот* (ядерных клеток), являющихся предшественниками всех многочисленных организмов, включая человека. Аналогичные «вливания» кислорода предшествовали активному распространению многоклеточных растений и животных в начале кембрийского периода 543 млн лет назад и эволюции гигантских насекомых и растений во время каменноугольного периода и раннего пермского периода 320 – 270 млн лет назад и даже, возможно, предшествовали появлению динозавров. Напротив, несколько случаев массового вымирания живых организмов было отмечено при снижении уровня кислорода, в частности в конце пермского периода около 250 млн лет назад. Неизбежный вывод о том, что кислород есть Добро, кого-то может лишить сна, но, безусловно, будет способствовать развитию идей о роли кислорода в старении и развитии старческих заболеваний.

Первой принесенной в жертву священной коровой был состав земной атмосферы, который, как выяснилось, вовсе не напоминал состав атмосферы Юпитера. Оказывается, жизнь возникла в атмосфере, содержавшей сравнительно мало метана, водорода и аммиака. Прямые доказательства пришли из области геологии. Земля и Луна образовались чуть больше 4,5 млрд лет назад. Анализ привезенных американскими астронавтами минералов из лунных кратеров показывает, что наша планетарная система на протяжении как минимум 500 млн лет подвергалась бомбардировке метеоритами, закончившейся примерно 3,8 – 4 млрд лет назад. С достаточно высокой точностью можно утверждать, что самые старые осадочные породы на Земле, расположенные вдоль западного побережья современной Гренландии, имеют возраст 3,85 млрд лет. Это значит, что они возникли примерно через 700 млн лет после образования Земли, вскоре после прекращения бомбардировки метеоритами.

Несмотря на свой заслуженный возраст, эти древние горы доказывают, что атмосфера и гидрологический цикл той эпохи удивительным образом

[8] В новой книге *The Vital Question* Ник Лэйн утверждает, что жизнь зародилась не в черных курильщиках, а в щелочных гидротермальных источниках. – *Примеч. пер.*

напоминали современные. Сам факт отложения этих пород указывает на наличие на планете большого количества воды. Эти отложения, вероятно, образовались в результате эрозии поверхности планеты под действием дождевой воды. Это означает, что температура атмосферы Земли способствовала таким процессам, как испарение, образование облаков и выпадение осадков. Минеральный состав пород позволяет делать выводы относительно состава атмосферы того времени. Там содержатся карбонаты, которые могли образоваться в результате реакции между диоксидом углерода (углекислым газом) и силикатами, как это происходит и сейчас. Так что мы вполне можем заключить, что в атмосфере присутствовал диоксид углерода. Кроме того, в составе этих пород есть разные оксиды железа, которые по законам химии не могли возникнуть ни в атмосфере, напоминающей атмосферу Юпитера, ни в атмосфере с высоким содержанием кислорода. Из этого следует, что в тот период в атмосфере Земли содержались лишь следовые количества кислорода. Наконец, можно заключить, что основным компонентом атмосферы тогда, как и теперь, был азот, поскольку этот почти инертный газ практически не образуется живыми организмами. Нам не известны химические или биологические процессы, которые могли бы создать атмосферу с таким высоким содержанием азота, так что азот должен был находиться в атмосфере Земли с самого начала. Итак, 4 млрд лет назад атмосфера Земли, скорее всего, состояла в основном из азота с примесью диоксида углерода и водяных паров, а также следовых количеств других газов, включая кислород. Но в ней практически не было метана, аммиака и водорода.

Эти выводы, основанные на анализе самых древних гор, подтверждаются и другими данными, позволяющими пролить свет на происхождение ранней атмосферы Земли. Речь идет о содержании в современной атмосфере редких инертных газов, в частности неона. Неон – седьмой по распространенности элемент во Вселенной. Он в изобилии наличествовал в облаках пыли и газа, из которых сформировалась Земля и другие планеты Солнечной системы. Это инертный газ, и, следовательно, он еще менее способен на реакции, чем азот. Если бы исходная атмосфера Земли пережила бомбардировку метеоритами, в ней бы содержалось примерно столько же неона, сколько азота. В действительности соотношение неона к азоту в нашей атмосфере составляет 1:60 000. Если когда-то у Земли и была атмосфера, напоминающая атмосферу Юпитера, она должна была исчезнуть в самом начале жесточайших метеоритных бомбардировок.

Так как же образовалась современная атмосфера? По-видимому, ее создали вулканы. Вулканы выбрасывают пары серы (которые осаждаются дождевой водой), азот и углекислый газ (примерно в «правильном» соотношении) и небольшое количество неона, но практически не выделяют метана, аммиака или кислорода.

Откуда же взялся кислород? Можно назвать лишь два возможных источника кислорода в атмосфере. Самым важным, без сомнения, является *фотосинтез* , в ходе которого растения, водоросли и цианобактерии с помощью зеленого пигмента хлорофилла захватывают энергию солнечного света и используют ее для расщепления молекулы воды. Побочным продуктом этой реакции является кислород, который выделяется в атмосферу, тогда как энергетически богатые продукты расщепления воды используются для связывания диоксида углерода из воздуха и его превращения в сахара, жиры, белки и нуклеиновые кислоты, составляющие органическую материю. Таким образом, в процессе фотосинтеза из воды и углекислого газа под действием солнечного света образуется органическое вещество и – в качестве побочного

продукта – кислород.

Если бы фотосинтез был единственным процессом жизнедеятельности на планете, кислород в атмосфере мог бы накапливаться вплоть до полного исчерпания углекислого газа. А затем все процессы остановились бы. Понятно, что это не так: некоторые процессы происходят с потреблением кислорода, включая реакции с минералами в составе горных пород, с океанами и вулканическим газами. Однако в современном мире практически весь кислород, выделяемый растениями, расходуется животными, грибами и бактериями, которые используют кислород для *дыхания* – «сжигания» (окисления) органических веществ из пищи. Они извлекают из пищи необходимую для жизни энергию и выделяют в воздух углекислый газ[9]. Поскольку животные, бактерии и грибы потребляют органические вещества, содержащиеся в других организмах, их можно отнести к группе *потребителей* . Все они получают энергию за счет дыхания – контролируемого сжигания сахаров, жиров и белков, синтезируемых *производителями* в процессе фотосинтеза. Суммарная реакция процесса дыхания, в которой потребляются кислород и сахара, а выделяются вода и углекислый газ, практически полностью противоположна реакции фотосинтеза и потребляет примерно столько же кислорода, сколько образуется при фотосинтезе. В обратном процессе в результате сжигания потребляемой нами пищи под действием кислорода регенерируется углекислый газ, необходимый для продолжения фотосинтеза; так что мы не должны чувствовать себя паразитами – растения нуждается в нас не меньше, чем мы нуждаемся в них.

Если бы «потребители» поглощали все органическое вещество, синтезируемое первичными «производителями», весь кислород из воздуха расходовался бы для дыхания. Возможно, вы удивитесь, но практически так оно и есть. Выделяемый в процессе фотосинтеза кислород почти полностью (на 99,99%) потребляется животными, грибами и бактериями, питающимися друг другом или останками «производителей». Однако кажущаяся ничтожной разница в 0,01% является основой всей окружающей нас жизни. Это то органическое вещество, которое не сжигается, а остается в земле под минеральными отложениями. Так за миллиарды лет накопилась вся содержащаяся в земле органическая материя.

Если органические остатки попадают в землю, а не съедаются «потребителями», расходуется меньше кислорода[10]. Избыток кислорода накапливается в атмосфере. Практически весь бесценный для нас атмосферный кислород накопился за 3 млрд лет из-за минимального различия между объемом кислорода, выделяемым первичными «производителями» и используемым «потребителями». Гигантское количество мертвой органической материи, захороненной в минеральных отложениях, многократно превышает общее углеродное содержание живого мира. По оценкам геохимика Роберта Бернера из

---

[9] Растения, водоросли и цианобактерии тоже дышат, используя некоторое количество кислорода, выпущенного в воздух в процессе фотосинтеза, для окисления углеводородных продуктов фотосинтеза и извлечения запасенной в них энергии.

[10] Для тех, кто хочет разобраться в химии, представляю общее уравнение процесса фотосинтеза: $CO_2 + H_2O = CH_2O$ (органический углерод в форме углевода) + O_2; процесс дыхания описывается обратной реакцией. Это означает, что сохранение (захоронение, а не сжигание в процессе дыхания) каждой молекулы CH_2O соответствует сохранению в воздухе одной молекулы O_2.

Йельского университета, в земной коре содержится в 26 тыс. раз больше углерода, чем в живой биосфере. Иначе говоря, на живые организмы приходится лишь 0,004% органического углерода, в настоящее время находящегося на (или в) Земле. Если бы вся эта органическая материя прореагировала с кислородом, кислорода не осталось бы совсем. Если же с кислородом реагирует лишь 0,004% всего органического углерода (то есть только живая биосфера), сохраняется 99,996% атмосферного кислорода. Это означает, что даже полное уничтожение мировых запасов леса вряд ли изменит наш кислородный запас, хотя в экологическом отношении подобный идиотизм стал бы величайшей трагедией.

Захороненное органическое вещество превращается в уголь, нефть и природный газ, а также другие соединения в составе осадочных пород и минералов, такие как пирит («золото дураков»). В обычных песчаных горах находится всего несколько весовых процентов органического углерода. Но, поскольку таких гор очень много, они на самом деле содержат основное количество запасенного в земной коре органического вещества. Лишь небольшая часть захороненного углерода существует в форме ископаемого топлива. Так что, даже если нам удастся полностью сжечь уголь, нефть и газ, запасенные в земной коре, мы израсходуем лишь несколько процентов атмосферного кислорода.

Однако первым источником кислорода в атмосфере был не биологический процесс фотосинтеза, а его химический эквивалент. Лучшей иллюстрацией значения *скорости реакции* являются биологические процессы. Солнечная энергия, особенно в виде ультрафиолетовых лучей, может расщеплять воду на водород и кислород без участия биологических катализаторов. Газообразный водород очень легкий и преодолевает земное притяжение. Кислород гораздо тяжелее и поэтому удерживается в атмосфере. Бóльшая часть кислорода, образовавшегося на первозданной Земле, реагировала с железом в горных породах и океанской воде, постепенно включаясь в состав коры. В результате стала исчезать вода, поскольку после ее расщепления водород утекал в космическое пространство, а кислород не накапливался в воздухе, а поглощался земной корой.

Считается, что расщепление воды под действием ультрафиолетового излучения стало причиной исчезновения океанов на Марсе и Венере[11]. Сегодня обе планеты безводны и безжизненны; их кора окислена, а атмосфера наполнена углекислым газом. Обе планеты медленно окисляются, и в их атмосфере всегда содержится лишь следовое количество свободного кислорода. Почему это случилось на Марсе и на Венере, но не случилось на Земле? Возможно, критическим параметром была скорость образования кислорода. Если кислород образуется медленно – не быстрее, чем горы, минералы и газы подвергаются выветриванию и воздействию продуктов вулканической активности, – он полностью связывается корой. Кора постепенно окисляется, но в воздухе кислород не накапливается. И только если кислород образуется быстрее, чем взаимодействует с новыми горами и минералами, он может накапливаться в атмосфере.

---

[11] Космический аппарат *Mars Global Surveyor* , вышедший на орбиту Красной планеты в апреле 1999 г., прислал на Землю подробные изображения осадочных гор. Специалисты из НАСА считают, что они могли образоваться на месте озер и мелких морей. Существующие на Марсе эрозионные каналы свидетельствуют о том, что в далеком прошлом на планете была проточная вода, но новые данные представляют собой первые неопровержимые доказательства того, что когда-то там были океаны. Пока мы не знаем, просочилась ли эта вода в глубь планеты или испарилась в космическое пространство (или и то и другое).

Сама жизнь спасла Землю от участи Марса и Венеры. Вливание кислорода, образующегося в процессе фотосинтеза, позволило превзойти потребность реагирующих с кислородом веществ в океанах и земной коре, так что оставшийся кислород стал накапливаться в атмосфере. А в присутствии свободного кислорода прекратилась потеря воды. Дело в том, что кислород взаимодействует с большей частью водорода, выделяющегося при расщеплении воды, в результате чего вновь образуется вода, пополняющая океаны. Крупнейший ученый и автор гипотезы Геи Джеймс Лавлок считает, что сегодня скорость выделения водорода в космос составляет около 300 тыс. тонн в год. Это эквивалентно потере 3 млн тонн воды. Возможно, цифра жутковатая, но из расчетов Лавлока следует, что при такой скорости испарения за 4,5 млрд лет Земля потеряет всего 1% океанской воды. Этой защитой мы обязаны фотосинтезу. Даже если на Марсе или Венере когда-то существовала жизнь, можно однозначно утверждать, что эта жизнь не изобрела фотосинтез. Без преувеличения можно сказать, что своим существованием на Земле мы полностью обязаны раннему изобретению фотосинтеза и быстрому вливанию кислорода в атмосферу за счет действия биологических катализаторов.

И этой книге я не буду рассказывать о том, как на Земле зародилась жизнь. Те, кому это интересно, могут прочесть труды Пола Дэвиса, Грэхэма Кернс-Смита и Фримана Дайсона, перечисленные в разделе «Дополнительная литература». Мы будем исходить из предположения, что жизнь зародилась в океанах Земли, окруженной атмосферой азота и углекислого газа, но лишь со следами кислорода. Вероятно, фотосинтез был изобретен рано. О том, как и почему это произошло, мы поговорим в главе 7. Теперь давайте посмотрим, как жизнь отреагировала на рост концентрации кислорода в воздухе. Стало ли загрязнение атмосферы кислородом причиной массового исчезновения живых организмов, как считали Линн Маргулис и другие ученые, или стимулировало внедрение эволюционных инноваций? Остались ли какие-то следы тех древнейших событий, которые позволили бы нам поддержать ту или иную версию?

Первый шаг в этом направлении исследований в 1960-х гг. сделал Престон Клауд, один из пионеров в области геохимии. Даже несмотря на значительный прогресс в этой области науки, его труды и взгляды до сих пор оказывают значительное влияние на последователей. Клауд утверждал, что важнейшие события в ранней эволюции были связаны с изменениями содержания кислорода в атмосфере. Каждый раз, когда концентрация кислорода повышалась, жизнь расцветала по-новому. Клауд предложил три критерия для доказательства этой гипотезы: нужно точно знать, как и когда изменился уровень кислорода; нужно показать, что в это же время произошли адаптационные изменения; нужно найти реальные биологические связи между изменением концентрации кислорода и эволюционной адаптацией.

В трех следующих главах мы посмотрим, насколько справедлива гипотеза Клауда в свете современных данных.

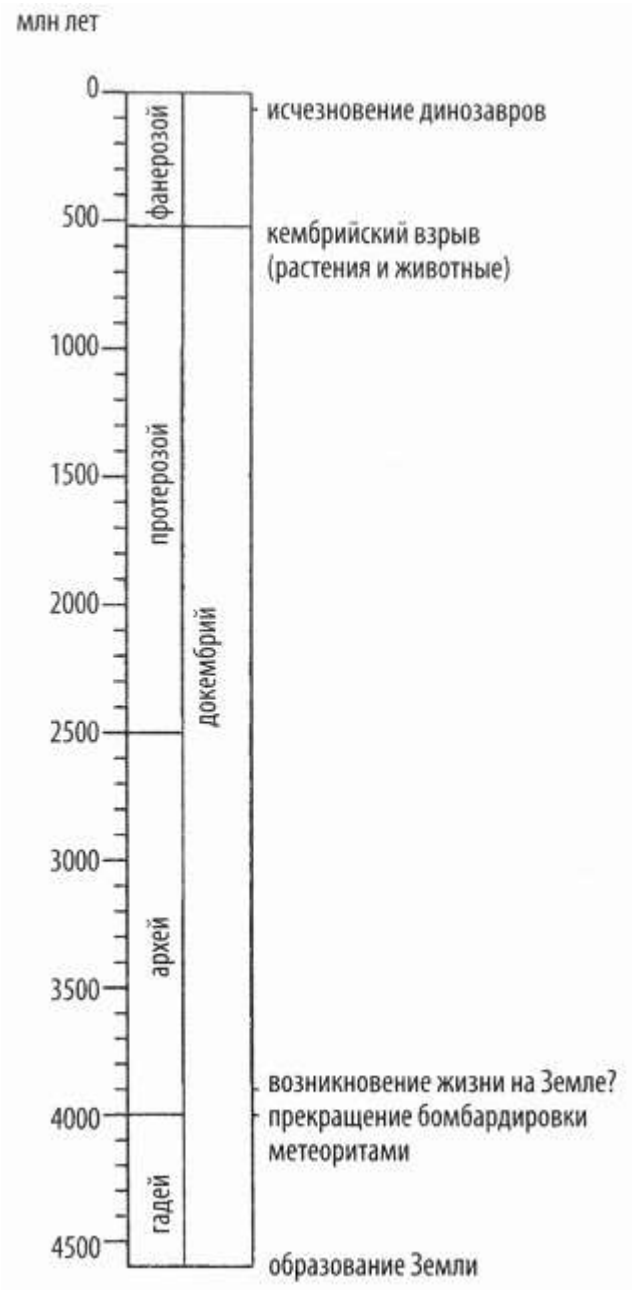


Рис. 1. **Геологическая временна́я шкала от момента возникновения Земли (4,6 млрд лет назад) до настоящего времени. Обратите внимание на невероятную протяженность докембрийского периода. Первые растения и животные появились во время кембрийского взрыва 543 млн лет назад. Динозавры исчезли примерно 65 млн лет назад**

Для упрощения задачи мы разделим историю Земли на три неравные части (рис. 1). Первая часть – докембрий, долгий период затишья до появления каких-либо видимых палеонтологических доказательств существования жизни, за исключением самых ранних многоклеточных форм жизни уже в самом конце этого периода. Потом произошел кембрийский взрыв, когда множество многоклеточных существ возникло неожиданно, как Афина из головы Зевса; от этого осталось множество свидетельств в виде окаменелостей уже полностью оформленных и покрытых броней (раковинами) существ. Наконец, пришла «современная» эпоха фанерозоя, характеризующаяся появлением наземных растений, животных и грибов, когда друг за другом стали возникать трилобиты,

аммониты, динозавры и млекопитающие. Все условия, необходимые для активной эволюции многоклеточных форм жизни, сформировались уже в докембрийском периоде. Таким образом, глава 3 будет посвящена анализу докембрия, а главы 4 и 5 – соответственно кембрийскому взрыву и фанерозойскому эону.

Глава третья. Бесконечная тишина. Три миллиарда лет эволюции микробов

Человеку, привыкшему измерять время десятилетиями или столетиями, практически невозможно охватить разумом такой невероятно протяженный отрезок времени, который отделяет нас от докембрийской эпохи. Речь идет о 4 млрд лет, что составляет 9/10 всего времени существования Земли. Представьте себе, что мы переносимся во времени назад со скоростью тысяча лет в секунду. Через две секунды мы окажемся во времени, когда родился Христос, через десять секунд – в период зарождения сельского хозяйства, через полминуты увидим первых пещерных художников, а меньше чем через две минуты сможем понаблюдать за расселением наших обезьяноподобных предков по африканским саваннам. Если продолжать движение, то через 18 часов мы станем свидетелями катастрофы, уничтожившей динозавров, а через четыре дня сможем присутствовать на спектакле «Многоклеточная жизнь времен кембрийского взрыва». Но после этого наше путешествие будет продолжаться в тишине. Через 44 дня мы окажемся в той точке, когда на Земле каким-то таинственным образом зародилась жизнь, и, наконец, через 53 дня станем свидетелями конденсации Земли из облака пыли и газа.

Итак, на протяжении 40 дней и ночей, если отмерять по выдуманной нами шкале, Земля была населена исключительно микроскопическими одноклеточными бактериями и простейшими водорослями. Ввиду отсутствия каких-либо реальных палеонтологических доказательств, которые могли бы помочь воображению, не приходится удивляться, что большинство первых попыток проанализировать ранние этапы эволюции жизни были всего лишь спекуляциями. Как можно рассуждать о биохимических процессах в микробах, которые практически не оставили в камнях никаких следов, или о концентрации кислорода в давно рассеявшейся атмосфере? На самом деле кое-какие доказательства в камнях сохранились – иногда в виде микроскопических окаменелостей, иногда в виде молекулярных следов древних геохимических процессов. Кроме того, атавистические гены современных организмов часто позволяют проследить за ходом эволюции. Записанные в генах тексты пока остаются загадкой, но они почти всегда что-то означают. Сегодня нашим единственным гидом, нашим молекулярным Розеттским камнем, является функция кодируемого геном белка. Мы знаем, например, что белок гемоглобин (придающий эритроцитам красный цвет) предназначен для связывания кислорода, а на основании анализа генетических последовательностей известно, что некоторые бактерии имеют гены аналогичных белков, а потому со значительной долей уверенности можно утверждать, что этот ген был и у нашего с бактериями общего предка. Значит, он тоже использовал гемоглобин для связывания кислорода. Но даже если он делал это для какой-то другой цели, ключ к пониманию функции по-прежнему может содержаться в структуре молекулы белка.

Для понимания роли кислорода в эволюции нам нужно найти в генах и камнях информацию двух типов: следы эволюции микробов и указания относительно времени и величины изменений концентрации кислорода в воздухе. Но прежде чем начать поиски, следует прикончить призрак одной невероятно вредной теории. Существует ошибочное мнение, что эволюция обязательно должна идти по пути усложнения и что микробы, имеющие микроскопический размер и не имеющие мозга, находятся в самом низу эволюционного дерева. Такое множество эволюционных биологов пыталось разрушить ошибочную концепцию эволюции от простого к сложному, что поневоле поверишь в существование заговора, поддерживающего эту теорию. Две поучительные истории помогают проиллюстрировать ход эволюции в докембрийскую эпоху. Первая история демонстрирует, что эволюция не всегда движется от простого к сложному, а вторая – что микробы совсем не так просты, как кажется.

В 1967 г. молекулярный биолог Сол Шпигельман из Университета Иллинойса описал серию экспериментов, направленных на идентификацию мельчайшей частицы, на которую может воздействовать естественный отбор. Он взял простой вирус, способный к самостоятельному воспроизведению с помощью всего нескольких генов, состоящих из линейной последовательности 45 тыс. «знаков» (нуклеотидов). Белковые продукты этих генов обманывают молекулярный аппарат инфицированной клетки и заставляют ее синтезировать новые вирусные частицы. Шпигельман хотел посмотреть, насколько упростится жизненный цикл вируса, если дать ему все необходимые исходные вещества в пробирке, а не в хозяйской клетке со сложным молекулярным аппаратом. Вирус получил главный фермент, необходимый для выполнения жизненного цикла, и весь запас основных компонентов, необходимых для копирования генов. Результат оказался удивительным. Сначала вирус копировал себя в точности, сохраняя исходную последовательность генов. Однако через какое-то время возникла мутация, лишившая вирус части одного гена. Поскольку этот ген нужен вирусу для осуществления нормального жизненного цикла в инфицированной клетке, но не нужен в пробирке, мутантный вирус прекрасно продолжал размножаться. Но это не все. Новая версия гена была короче старой, так что мутантный вирус мог реплицироваться быстрее нормального. Более высокая скорость репликации позволила мутантному вирусу вытеснить старую версию, пока он сам не был вытеснен следующим мутантом с еще более простым геномом, способным реплицироваться еще быстрее. В конечном итоге Шпигельман получил популяцию вырожденных микроскопических фрагментов, которым дали название «монстры Шпигельмана». Геном каждого монстра содержал всего 220 знаков. В пробирке монстры воспроизводились с невероятной скоростью, но в другой среде не имели никакого шанса выжить.

Мораль сей басни проста. Эволюция идет по пути отбора полезных для данных условий адаптаций, и выигрывает самый простой, самый быстрый или самый эффективный путь, даже если при этом за борт выбрасывается значительная часть багажа и организм становится менее сложным. Теперь мы понимаем, что многие простые одноклеточные организмы, которых мы раньше считали реликтами древнейших времен, на самом деле когда-то были сложнее, но постепенно упростились. В предыдущей главе я упоминал о брожении. Оказывается, это вовсе не простейший путь получения энергии, впоследствии вытесненный более эффективным механизмом с участием кислорода. Напротив, для дрожжей это сравнительно новый (в эволюционном плане) механизм адаптации к жизни в среде с низким содержанием кислорода, и владеющие этим механизмом организмы утратили способность использовать кислород.

Вторая поучительная история иллюстрирует метаболическую сложность обманчиво простых микробов. Человек и другие крупные животные в бескислородной среде быстро задыхаются и умирают, поскольку наше тело, состоящее примерно из 15 миллионов миллионов клеток, может использовать только этот тип дыхания. По этой причине мы способны осуществлять не очень широкий спектр биохимических реакций, хотя весьма эффективно управляем имеющимися у нас ограниченными ресурсами. А вот некоторые микробы, живущие за счет дыхания кислородом, при попадании в бескислородную среду просто переключаются на другой вариант энергетического метаболизма и прекрасно продолжают жить.

Одна из таких бактерий – *Thiosphaera pantotropha.* Если судить с нашей эволюционной колокольни, находится она в самом-самом низу, поскольку живет в экскрементах. Впервые эта бактерия была обнаружена в очистных сооружениях в 1983 г. Оказалось, что она обладает виртуозной способностью извлекать энергию из нечистот. В присутствии кислорода она получает энергию из широкого круга органических и неорганических субстратов путем аэробного дыхания. Однако в анаэробных условиях она добывает энергию из тиосульфата или сульфида, используя вместо кислорода оксиды азота. Единственное, чего она не умеет, так это осуществлять брожение. Такая биохимическая гибкость позволяет бактерии жить в самых разных условиях – при внезапных изменениях химического состава среды, вызванных периодической подачей кислорода для ускорения процесса очистки стоков, она переходит от использования одного субстрата к использованию другого.

Генетический анализ широкого круга живых организмов показывает, что гипотетическая общая прапрабабушка всех живущих на Земле организмов (LUCA) уже 4 млрд лет назад умела переключаться с одного типа метаболизма на другой. Большинство ее потомков, по-видимому, потеряли такую способность. Мы вернемся к этой теме в главе 8.

Таким образом, докембрийский период был временем удивительных метаболических инноваций. Микробы учились применять энергию Солнца и окислительную силу кислорода, а также извлекать энергию из соединений серы, азота и металлов. Эти реакции оставили едва заметные следы (так называемые изотопные подписи углерода или серы) в осадочных породах, а иногда и весьма заметные следы в виде миллионов тонн горных пород. Метаболизм древних микробов прямо или косвенно обеспечил нас гигантскими резервами железа, марганца, урана, золота и, конечно же, фальшивого золота – пирита. Эти породы и руды откладывались не одновременно и не синхронно, а в разные моменты времени и при разных внешних условиях. Последовательность событий была тщательно восстановлена с помощью точного метода радиоуглеродного датирования, и полученная информация открывает яркую картину жизни на первозданной планете и рассказывает о роли кислорода.

Первые доказательства древней жизни обнаружены в тех самых горах Гренландии, о которых мы говорили в главе 2. Эти доказательства представляет собой аномальное соотношение различных изотопов углерода. Статью об этом важном открытии в журнале *Nature* в 1996 г. опубликовал молодой аспирант Стивен Мойжис и его коллеги из Океанографического института Скриппса в Калифорнии. Интерпретация этих углеродных подписей в камнях так важна для нашего рассказа, что следует объяснить, что же это такое. Изотопы углерода хранят информацию о триумфах и несчастьях живых организмов, а их соотношение позволяет достаточно точно оценивать изменения атмосферы древней Земли.

Атом углерода в природе существует в разных вариантах (не путайте с

молекулярными формами углерода, такими как алмаз или графит). Эти варианты называют *изотопами* . У каждого изотопа углерода в ядре шесть протонов, так что все они имеют атомный номер шесть и, следовательно, обладают одинаковыми химическими свойствами. Но кроме шести протонов в ядре атома углерода может содержаться разное число нейтронов, что влияет на массу атома. Чем больше в ядре нейтронов, тем тяжелее атом. Например, ^{12}C имеет шесть нейтронов, так что его атомная масса равна 12 (6 протонов и 6 нейтронов), тогда как ^{14}C имеет 8 нейтронов, и его атомная масса равна 14 (6+8).

Самым распространенным изотопом углерода на Земле является ^{12}C (на его долю приходится 98,89% всего углерода), и именно по отношению к нему измеряется относительная атомная масса всех остальных химических элементов. Ядро ^{12}C стабильно и не подвержено радиоактивному распаду. Напротив, ^{14}C постоянно образуется в небольшом количестве (примерно $1:10^{12}$) в верхних слоях атмосферы под действием космического излучения. Нестабильное ядро этого изотопа распадается с постоянной скоростью. Время полураспада (необходимое для распада половины массы) составляет 5570 лет. Это малое (в геологических рамках) время полураспада делает данный изотоп удобным инструментом для определения возраста и аутентичности доисторических артефактов или исторических документов, таких как свитки Мертвого моря или Туринская плащаница[12].

Но каким бы замечательным ни был этот инструмент датирования, к нашему рассказу он не имеет никакого отношения. Для нас важен другой изотоп – ^{13}C. В отличие от ^{14}C, ^{13}C имеет стабильное ядро и не подвергается распаду. В этом отношении он похож на ^{12}C. Поскольку он стабилен, его общее количество на Земле и в атмосфере постоянно (1,1% общего содержания углерода). Таким образом, соотношение количества изотопов ^{12}C и ^{13}C на Земле тоже является постоянной величиной (98,89:1,11). Другими словами, если мы сложим весь углерод, содержащийся в растениях, животных, грибах и бактериях, в каменном угле, нефти и газе, присутствующий в виде углекислого газа в атмосфере и растворенный в океанах и болотах в виде карбонатов, а также застывший в виде извести в карбонатных горных породах, мы увидим, что соотношение стабильных изотопов углерода составляет 98,89:1,11.

Однако несмотря на постоянство этой величины в целом, в горных породах иногда встречаются отклонения от стандартного соотношения. Насколько нам известно, эти отклонения связаны *исключительно* с деятельностью живых организмов[13]. Дело в том, что фотосинтезирующие клетки, использующие для синтеза органических веществ углекислый газ из воздуха или воды, предпочитают изотоп ^{12}C. Более легкий изотоп ^{12}C имеет чуть более высокое значение колебательной энергии, так что для осуществления реакций с его

---

[12] Изотоп ^{14}C распределяется в атмосфере и впитывается живыми растениями в составе углекислого газа в процессе фотосинтеза, а затем поглощается животными. Его доля по отношению к другим изотопам углерода остается практически постоянной, поскольку в долгосрочном плане скорость его распада примерно равна скорости его образования. Однако когда растения и животные умирают, прекращение циркуляции газа в тканях приводит к тому, что ткани больше не находятся в равновесии с атмосферой, и поэтому содержание ^{14}C постепенно снижается в соответствии со скоростью радиоактивного распада. Таким образом, более старые органические соединения содержат меньше ^{14}C.

[13] В книге «Жизненно важный вопрос» автор уточняет, что изотопное фракционирование не обязательно связано с деятельностью живых существ, но может происходить (хотя и медленнее) за счет геологических процессов в гидротермальных источниках. – *Примеч. пер.*

участием требуется затратить чуть меньше энергии (более низкая энергия активации). Поэтому ферменты охот-нее катализируют реакции с участием ^{12}C, чем с участием ^{13}C. Более высокая скорость образования связей с участием ^{12}C означает, что органические соединения обогащаются этим изотопом по сравнению с ^{13}C. Обычно соотношение ^{12}C и ^{13}C в живой материи примерно на 2 – 3% отличается от стандартного соотношения.

Когда останки растений, водорослей или цианобактерий превращаются в осадочные породы, они забирают с собой весь избыток изотопа ^{12}C. Поскольку органическое вещество в земле обогащено ^{12}C, в нем соответственно меньше ^{13}C, что означает: больше ^{13}C остается в составе карбонатов в океанах и горных породах, а также в углекислом газе в воздухе. Это отражение принципа массового баланса: то, что зарыто под землей, не может находиться над ее поверхностью. Приложения этого простого принципа распространяются удивительно далеко. Изотопы ^{12}C и ^{13}C включаются в карбонатные горные породы (такие как известняк) в соответствии с соотношением, которое отражает их относительное содержание в океанах. Поскольку в земле захоронено больше ^{12}C, в океане остается больше ^{13}C, так что карбонатные горы оказываются обогащенными ^{13}C. Таким образом, наличие биологической активности можно зафиксировать по двум параметрам – по обогащению находящегося в земле органического материала, такого как уголь, изотопом ^{12}C или по обогащению карбонатных горных пород, таких как известняк, изотопом ^{13}C.

Геологические эпохи, сопровождавшиеся активным отложением углерода, такие как каменноугольный период (около 300 млн лет назад) с гигантскими низко залегающими болотами и массивными пластами угля, оставили заметные подписи изотопа ^{12}C в органических включениях, таких как уголь в минеральных породах. Но чем дальше в прошлое мы углубляемся, тем сложнее читать изотопные подписи, хотя бы по той причине, что сохранилось меньше органического материала. В какой-то момент образцы становятся размером с семечко, и для их анализа требуется специальное сложное оборудование. Зная это, Стивен Мойжис и его коллеги принялись изучать древние горы Гренландии. Их подход быстро принес плоды: они обнаружили мельчайшие фрагменты угля, заключенные в гранулы апатита – минерала, состоящего из фосфата кальция. Апатит может секретироваться микроорганизмами, но также кристаллизуется неорганическим путем из океанской воды, так что само по себе сочетание угля и апатита лишь указывает на потенциальную возможность существования жизни. Но когда исследователи проанализировали соотношение изотопов углерода в образцах, они получили поразительный результат. Вкрапления углерода содержали на 3% больше изотопа ^{12}C, чем обычно. По этому поводу геохимик Генрих Холланд в статье в журнале *Science* заметил следующее:

> «Самым разумным объяснением этих данных является то, что жизнь существовала на Земле уже более 3,85 млрд лет назад».

Кроме того, жизнь, вероятно, уже изобрела фотосинтез, который является главным источником изотопных подписей углерода.

Можно ли верить этим данным? Есть и другие доказательства, подтверждающие такой ход событий. Примерно через 300 млн лет (то есть 3,5 млрд лет назад) на западе Австралии возникла горная формация Варравуна, в которой сейчас находят микроскопические окаменелости, напоминающие

современных цианобактерий. На протяжении докембрийского периода цианобактерии в основном жили в виде колоний, называемых строматолитами. Эти купола живых камней достигают в высоту нескольких метров. Живые строматолиты изредка встречаются до сих пор, например в Акульей бухте на западе Австралии. А в соседних скалах сохранились отпечатки аналогичных структур возрастом 3,5 млрд лет. В этой местности геотермальной активности никогда не было, так что, по-видимому, микробы в древних строматолитах получали энергию с помощью фотосинтеза, как и сегодня. Хотя ни одно из этих доказательств само по себе не является окончательным, в целом изотопные подписи углерода, микроокаменелости и ископаемые строматолиты позволяют предположить, что фотосинтезирующие бактерии расселились по Земле как минимум 3,5 млрд лет назад.

Самые первые неоспоримые доказательства присутствия цианобактерий на 800 млн лет моложе. Примерно 2,7 млрд лет назад в мелком океане образовалось одно из самых значительных месторождений железной руды. Эти отложения относятся к хребту Хамерсли, расположенному вблизи Виттенума в Западной Австралии. Для своего почтенного возраста эти старые горы сохранились очень хорошо, претерпев сравнительно мало химических и физических изменений («метаморфизмов» на языке геологов). Две главные движущие силы метаморфизма – тепло и давление – со временем разрушают хрупкие биологические молекулы. Поскольку горы Хамерсли слабо пострадали от метаморфизма, Йохен Брокс и его коллеги из Австралийского геологического общества и Университета Сиднея решили, что под слоями железной руды могли сохраниться некоторые древние молекулы (характерные биологические «отпечатки пальцев», называемые биомаркерами). После выделения образцов и тщательной проверки их чистоты от свежих примесей ученые с радостью обнаружили богатую смесь идентифицируемых биомаркеров. Результаты этой работы были опубликованы в 1999 г. в журнале *Science* и вызвали шквал комментариев. Были найдены не только маркеры, указывающие на присутствие цианобактерий (то есть характерные молекулы, содержащиеся исключительно в цианобактериях), но и большое количество сложных стеранов (производных стеринов, таких как холестерин), которые до тех пор были обнаружены только в клеточных мембранах наших с вами прямых предков – одноклеточных эукариот.

Это открытие имело двойное значение: оно доказывало, что производящие кислород цианобактерии и первые представители эукариот сосуществовали на планете уже как минимум 2,7 млрд лет назад. Древнейшие ископаемые эукариотические клетки имели возраст 2,1 млрд лет, так что Брокс и его коллеги отодвинули начало эволюции эукариот на 600 млн лет назад. Это важно для понимания состава окружающей среды, обеспечивавшей жизнедеятельность этих клеток. В частности, биосинтез стеринов зависит от наличия кислорода и требует присутствия в атмосфере более чем следовых количеств этого газа. Современные эукариоты способны синтезировать стерины при содержании кислорода не менее 0,2 – 1% атмосферного уровня, и у нас нет причин считать, что их древние предки отличались от них в этом смысле. Если цианобактерии действительно эволюционировали от 3,85 до 3,5 млрд лет назад, как следует из палеонтологических доказательств, обнаруженных в горах Варравуна, и изотопных подписей, вполне возможно, что в атмосфере к этому моменту уже накопилось какое-то количество кислорода. Но совпадает ли по времени это увеличение концентрации кислорода в воздухе с появлением первых эукариот? И если да, можно ли считать, что именно кислород стимулировал их эволюцию?

В принципе, для анализа изменений концентрации атмосферного кислорода можно использовать соотношение изотопов углерода. Дело в том, что

захоронение органических веществ препятствует полному окислению (за счет дыхания) соединений углерода, образующихся в процессе фотосинтеза. Поскольку фотосинтез и дыхание – противоположные процессы, в одном из которых кислород образуется, а в другом расходуется, усиление захоронения углерода приводит к накоплению свободного кислорода в атмосфере. Если точно известно, сколько углерода было захоронено в определенный момент времени, теоретически можно рассчитать, сколько кислорода осталось в воздухе. Однако на практике мы можем зафиксировать повышение концентрации кислорода только на качественном уровне (если только не знаем наверняка, что скорость удаления кислорода под действием вулканических газов и скорость эрозии почвы оставались постоянными). Более молодые горы, относящиеся к поздним геологическим эпохам, хранят подробную летопись изменений окружающей среды, и нам достаточно хорошо известны самые важные параметры, необходимые для расчета уровня кислорода в атмосфере на основании скорости захоронения углерода (мы поговорим об этом в главе 5). К сожалению, такой подход не годится для изучения событий очень древнего докембрийского периода. На этом пути возникает так много неопределенностей, что достоверно можно указать лишь направление изменений. Для более точного анализа нужны другие методы.

Одну подсказку можно найти в тех же отложения железных руд, покрывающих сланцевые слои в горах Хамерсли. Массивные осадочные породы железных руд здесь и во всем мире образуют красные или черные полосы (соответственно гематита или магнетита), чередующиеся с полосами кремневой гальки или кварца. Отдельные полосы имеют ширину от нескольких миллиметров до нескольких метров, а в целом эти образования могут достигать в высоту 600 м. Большинство из них возникло от 2,6 до 1,8 млрд лет назад, но некоторые выходы пластов сформировались в более широком временном диапазоне – от 3,8 млрд до 800 млн лет назад.

Сегодня, когда самые богатые рудные месторождения уже исчерпаны, полосатые железные горы являются главным источником низкокачественной железной руды. В соответствии с данными Американского геологического общества, мировые ресурсы железной руды все еще превышают 800 млрд тонн, и в них содержится свыше 230 млрд тонн полезного железа. Самые большие запасы железа сосредоточены в Австралии, Бразилии и Китае. Из этого количества как минимум 640 млрд тонн руды сформировалось в период от 2,6 до 1,8 млрд лет назад. Только в районе Хамерсли запасено 20 млрд тонн железной руды, содержащей 55% железа.

Мы не знаем точно, как возникли эти отложения железа и почему они полосатые. Объяснений может быть так много, а доказательств так мало, что геологи пока не готовы представить однозначную версию событий. Впрочем, существуют весьма красочные гипотезы. Например, древние суеверия гласят, что обширные отложения гематита (слово происходит из греческого языка и означает «кровавый камень») образовались из потоков крови, проливавшейся на землю во время тяжелых битв. Более наукообразное объяснение связывает полосатый рисунок гор с периодическими эпизодами вымирания популяций водорослей, уничтоженных ими же произведенным кислородом. Но ни одна из версий не выдерживает критики. Более того, у нас нет оснований утверждать, что все подобные горы сформировались одинаковым путем, тем более что многие из них появились в разное время. Но некоторые общие принципы должны быть справедливы для всех случаев, и на этом основании можно попытаться определить условия, при которых полосатые горы сформировались. Важнее всего, что после накопления кислорода в атмосфере до современного

уровня такие горы больше не возникали. В присутствии кислорода железо переходит в нерастворимую форму, и это означает, что до образования полосатых гор в океане не было кислорода, а затем он появился и способствовал отложению железа. Чтобы на основании этой информации сделать какие-то выводы, нужно подробнее проанализировать химические свойства железа.

Чистое железо содержится только в ядре Земли и в метеоритах. Изделия из метеоритного железа – дорогая диковинка. Все железо в составе руд из земной коры в какой-то степени окислено, хотя, как мы увидим, окисление железа не всегда указывает на присутствие кислорода. В природе железо находится в одной из двух основных форм – в виде растворимого двухвалентного железа (Fe^{2+}) и более сильно окисленного нерастворимого трехвалентного железа (Fe^{3+}), образующего ржавчину. В присутствии кислорода растворимое двухвалентное железо окисляется, превращаясь в нерастворимую ржавчину. Нет ничего удивительного в том, что в современных, насыщенных кислородом океанах содержится мало растворенного железа, поскольку кислород отбирает у него электроны, превращая в нерастворимый осадок. Единственное исключение – плохо вентилируемое дно Красного моря, где уровень растворенного железа в 5000 раз выше обычного и где могут жить только бактерии. Вероятно, именно такие условия были в океанах докембрийского периода: в бескислородной среде растворенное железо, попадающее в воду в результате вулканической активности и эрозии, могло накапливаться в очень высокой концентрации.

Второй пример из современной жизни позволяет предположить дальнейший ход событий. Черное море – самое большое в мире пространство слабо окисленной воды, в которой можно выделить два уровня. В окисленных поверхностных водах до глубины около 200 м существует хорошо сбалансированная экосистема (при контролируемом отлове рыбы там встречается даже знаменитый осетр). Напротив, в более глубоких слоях, содержащих 87% черноморской воды, кислорода нет и нет никакой жизни (кажется, за исключением червя нематоды – единственного животного, способного осуществлять полный жизненный цикл без участия кислорода). Такая ситуация сложилась в Черном море примерно 7500 лет назад, спустя несколько тысяч лет после окончания последнего ледникового периода. Специалисты в области геологии моря Уильям Райан и Уолтер Питмен из Колумбийского университета считают, что этот эпизод в истории Земли и был назван Всемирным потопом. Таяние крупнейших ледников привело к подъему уровня моря на несколько десятков или сотен метров. Однако Черное море было отделено от других (теперь связь осуществляется через узкий пролив – Босфор), и поэтому таяние ледников изменило его глубину в меньшей степени, чем глубину соседних морей. Бассейн Черного моря остался низким, значительно ниже уровня моря (как Мертвое море сегодня), и, если можно так выразиться, сухим.

Однако впоследствии – в результате землетрясений, штормов или давления со стороны поднявшегося Средиземного моря – земляная стена рухнула с грохотом, подобным Божьему гневу. По мнению Райана и Питмена, это был настоящий Всемирный потоп. Соленые воды хлынули в бассейн Черного моря со скоростью около 42 млн кубометров в сутки (что в 130 раз мощнее потока воды в Ниагарском водопаде). Прибрежные поселения погрузились в воды Средиземного моря. Эта катастрофа потрясла жителей античного мира. Площадь поверхности Черного моря увеличилась примерно на площадь территории современной Флориды.

После библейских времен мелкий Босфор не позволял

слабоминерализованным водам Черного моря смешиваться с солеными водами Средиземного моря. Более плотный соляной раствор сконцентрировался ближе ко дну и почти не имеет контакта с воздухом. Здесь могут жить только анаэробные бактерии. В частности, тут много сульфатредуцирующих бактерий, выделяющих ядовитый сероводород. Сероводород реагирует с проникающим на глубину кислородом, так что данная экосистема сама себя поддерживает в восстановленном состоянии. Сероводород придает глубоким слоям черноморской воды запах тухлых яиц, а илу черный цвет, что и объясняет современное название этого моря. Раньше его называли Евксинским понтом – от слова «euxinic», которое использовалось для обозначения затхлой непроточной воды, лишенной кислорода и какой-либо жизни[14].

Черное море – самый большой, но не единственный на планете водоем с низким содержанием кислорода. Аналогичные условия наблюдаются в норвежских фьордах, отделенных от открытого океана мелкими ледяными порогами. И даже в океане иногда возникают подобные условия. Климатические изменения могут способствовать подъему на поверхность богатых питательными веществами придонных вод. В таком случае сочетание богатой питательной среды и солнечного света благоприятствует активному развитию водорослей, что приводит к массовому, но временному росту биомассы. Когда питательные вещества заканчиваются, водоросли умирают и падают на дно. При их разложении кислород затрачивается быстрее, чем поступает с подводными течениями или диффундирует из обогащенных поверхностных слоев воды. Такие обедненные кислородом условия, в свою очередь, вызывают активный рост сульфатредуцирующих бактерий, которые расщепляют органические вещества и выделяют сероводород. Эти условия стагнации могут сохраняться несколько месяцев – пока не прекратится поступление разлагающегося органического материала. Изредка нижние слои воды могут подниматься на поверхность, выпуская в атмосферу сероводород. Например, это произошло в 1998 г. в заливе Святой Елены недалеко от Кейптауна (ЮАР), что вызвало возмущенные и несправедливые выступления населения по поводу сильного запаха канализационных стоков.

Такое стечение обстоятельств может объяснить происхождение полосатых гор. В далекий докембрийский период из-за низкого содержания кислорода в воздухе океаны должны были постоянно находиться в восстановленном состоянии. Но в поверхностных слоях воды как минимум 2,7 млрд (или даже 3,8 млрд) лет назад уже обитали фотосинтезирующие бактерии. Тогда, как и сегодня, придонные слои воды могли периодически подниматься на поверхность, принося с собой растворенные питательные вещества и железо, которые входили в контакт с фотосинтезирующими бактериями. Если это были цианобактерии, как показывают биомаркеры из Хамерсли, в качестве побочного продукта фотосинтеза они производили большое количество кислорода. В такой обогащенной кислородом воде поднявшееся со дна железо превращалось в ржавчину и вновь осаждалось на дно, формируя слои красного гематита и черного магнетита.

В таком случае чередование полос железосодержащих минералов с полосами кремневой гальки или кварца объясняется сезонными изменениями, такими как повышение скорости фотосинтеза в летний период или сезонный

---

[14] По другой версии, Черное море сначала называлось Аксинским (Негостеприимным), поскольку его берега населяли дикие воинственные племена, но их сменили более миролюбивые народы, и море стало называться Евксинским (Гостеприимным). – *Примеч. пер.*

подъем глубинных вод. Сезонное колебание отложений железа должно было сочетаться с перманентным осаждением кремниевых пород. Сегодня такого быть не может. В современных океанах мало растворенного кремния: он экстрагируется некоторыми водорослями и низшими организмами для построения «скелета». Однако в те времена, когда миром правили бактерии, кремний так не использовался и потому наверняка накапливался в концентрации выше предела растворимости (14 – 20 ppm.). Поэтому он непрерывно осаждался, образуя толстые слои кремниевой гальки или кварца, перемежавшиеся сезонными наслоениями железных руд.

Наверное, это самая распространенная версия образования полосатых железных гор, но и она не лишена недостатков. Старейшие железные горы возрастом 3,8 млрд лет совершенно точно образовались до накопления кислорода в атмосфере. Более того, чаще всего подобные горы состоят не из чистых оксидов железа, таких как гематит, которые могли бы образоваться за счет понятных химических реакций в присутствии кислорода. Существуют другие биологические механизмы, способствующие окислению железа и не требующие присутствия свободного кислорода. Один такой механизм был описан в 1993 г. Фридрихом Уидделом и его коллегами из Института морской биологии Макса Планка в Бремене. Из берегового ила они выделили штамм пурпурной бактерии, которая может производить железную руду под действием солнечного света, но без участия свободного кислорода. Основным продуктом этой реакции является бурый, напоминающий ржавчину осадок гидроксида железа, который обычно содержится в полосатых железных горах. Уиддел утверждал, что периодический сезонный подъем придонных вод к освещенной поверхности водоемов мог стимулировать быстрое образование железосодержащих отложений под действием пурпурных бактерий. Таким образом, хотя присутствие цианобактерий и оксидов трехвалентного железа в полосатых горах указывает на присутствие кислорода в атмосфере, Уиддел с коллегами показал, что какие-то отложения железа могли стать продуктом жизнедеятельности пурпурных бактерий в бескислородной среде. Так что полосатые железные горы не позволяют на количественном уровне оценить содержание кислорода в атмосфере в тот или иной период.

Более точный метод датирования изменений концентрации кислорода был предложен ведущим специалистом в этой области Дональдом Кенфилдом из Университета Южной Дании. Он написал по этому поводу целую серию статей, опубликованных в журналах *Science* и *Nature*. Кенфилд использовал не совсем прямой путь, прибегнув к помощи сульфатредуцирующих бактерий. Его метод основан на два наблюдениях.

Во-первых, сульфатредуцирующие бактерии извлекают энергию из реакции восстановления сульфата (SO_4^{2-}) водородом с образованием сероводорода. В современных морях сульфата довольно много (примерно 2,5 г/л), но в начале докембрийского периода его должно было быть значительно меньше, так как для его образования нужен кислород. Это предположение подтверждается тем, что на первозданной Земле не было эвапорита (осадочной соли) сульфата, такого как гипс. Если сульфат образуется только в присутствии кислорода, сульфатредуцирующие бактерии не могли эволюционировать до появления кислорода в атмосфере. Можно пойти дальше: поскольку низкое содержание сульфата лимитирует скорость реакции, осуществляемой сульфатредуцирующими бактериями, и не позволяет им расти в проточной воде, активность бактерий зависит от концентрации кислорода. Иначе говоря, хотя сульфатредуцирующие бактерии являются строгими анаэробами (кислород их

убивает), они не могут жить в мире, в котором нет кислорода, и их активность, в конечном счете, зависит от наличия кислорода.

Второе наблюдение Кенфилда связано с изотопами серы. Как фотосинтезирующие организмы оставляют в камнях изотопные подписи углерода, так сульфатредуцирующие бактерии оставляют изотопные подписи серы, поскольку умеют различать два стабильных изотопа серы с массой 39 и 34. Как и в случае изотопов углерода, более легкий изотоп ^{32}S обладает чуть более высокой колебательной энергией, и поэтому ферменты охотнее катализируют реакции с его участием. По этой причине сульфатредуцирующие бактерии выделяют сероводород, обогащенный изотопом ^{32}S, а изотоп ^{34}S остается в воде. При определенных условиях сероводород и сульфат могут осаждаться из океанской воды и участвовать и образовании горных пород. И в этих горах можно прочесть изотопные подписи серы. Тем, кто еще не видит прямой связи между минералами и живой природой, может показаться удивительным, что сероводород взаимодействует с растворенным железом с образованием пирита, который осаждается на дно. Пирит может иметь как вулканическое, так и бактериальное происхождение. В отличие от пиритов вулканического происхождения с постоянным соотношением изотопов серы, пириты биологического происхождения несут на себе оставленное жизнью клеймо – в них соотношение изотопов отличается от стандартного соотношения.

Кенфилд проанализировал отложения пирита докембрийского периода и нашел в них изотопные подписи серы. Первые признаки отклонения от стандартного соотношения изотопов обнаружены в образцах с возрастом около 2,7 млрд лет, что указывает на повышение содержания кислорода в атмосфере в тот период. Интересно, что это практически точно совпадает со временем появления первых эукариот в Хамерсли по данным Йохена Брокса и его коллег. После этого на протяжении полумиллиарда лет не замечено никаких серьезных изменений. Затем, примерно 2,2 млрд лет назад, в пиритах обнаруживается резкий подъем содержания изотопа ^{32}S. По-видимому, количество сульфата в океане выросло настолько, что могло поддерживать существование гораздо более значительной популяции сульфатредуцирующих бактерий. Это, в свою очередь, указывает на сильное увеличение концентрации кислорода, необходимого для образования сульфата. Таким образом, из работ Кенфилда следует, что первый незначительный рост концентрации кислорода произошел около 2,7 млрд лет назад, а затем более серьезный – примерно 2,2 млрд лет назад.

Однозначно подтвердить наличие кислорода в воздухе можно только по показателям окисления суши, поскольку они не могут быть замаскированы биологическими процессами. За миллиард лет до появления сухопутных растений и животных наземная популяция микробов была несопоставимо беднее популяции их морских сородичей. Поэтому широкое распространение минералов железа на суше является самым веским доказательством присутствия кислорода в атмосфере. Такие минералы найдены в ископаемых почвах (палеопочвах) и в так называемых континентальных красноцветных отложениях.

В серии классических экспериментов геохимики Роб Рай и Генрих Холланд из Гарвардского университета проанализировали содержание железа в палеопочвах и использовали полученные данные для датирования изменений концентрации кислорода в атмосфере. Они рассуждали следующим образом. Поскольку железо находится в растворимой форме в отсутствии кислорода и в нерастворимой форме в присутствии кислорода, в очень древних почвах (образовавшихся тогда, когда кислород в воздухе еще не появился) железа быть

не должно, а в более поздних почвах (образовавшихся после появления кислорода) оно должно присутствовать. Определяя содержание железа в почвах, Холланд и Рай показали, что значительное повышение концентрации кислорода в воздухе произошло в период от 2,2 до 2 млрд лет назад. На основании количества железа в образцах и степени его окисления они заключили, что в этот период содержание кислорода в воздухе достигло 5 – 18% от современного уровня.

Эти данные подтверждаются появлением континентальных красноцветных отложений примерно 2,2 – 1,8 млрд лет назад. Отложения песчаника, вероятно, образовались в процессе эрозии горных массивов за счет реакции свободного кислорода с железом. Тогда по бесплодной поверхности Земли протекали красные реки – сейчас мы так представляем себе ядерную зиму. Но некоторые вымытые эрозией минералы не попадали в море, а оставались в долинах или намывных равнинах, образуя сланцевые отложения. Поскольку они образованы продуктами эрозии, мы можем ориентироваться на них только для оценки временно́го интервала, но не для определения концентрации кислорода в воздухе[15]. Временные рамки изменений концентрации кислорода в воздухе, определенные с помощью углеродных подписей в горах Гренландии и красноцветных отложений, отражены на рис. 2.

[15] Красный цвет красноцветных континентальных отложений указывает на то, что железо в них полностью окислено, что объясняется действием кислорода на продукты эрозии на протяжении неопределенного, но достаточно длительного промежутка времени. Поскольку все железо в этих образцах окислено в одинаковой степени, мы не можем оценить концентрацию кислорода в воздухе.

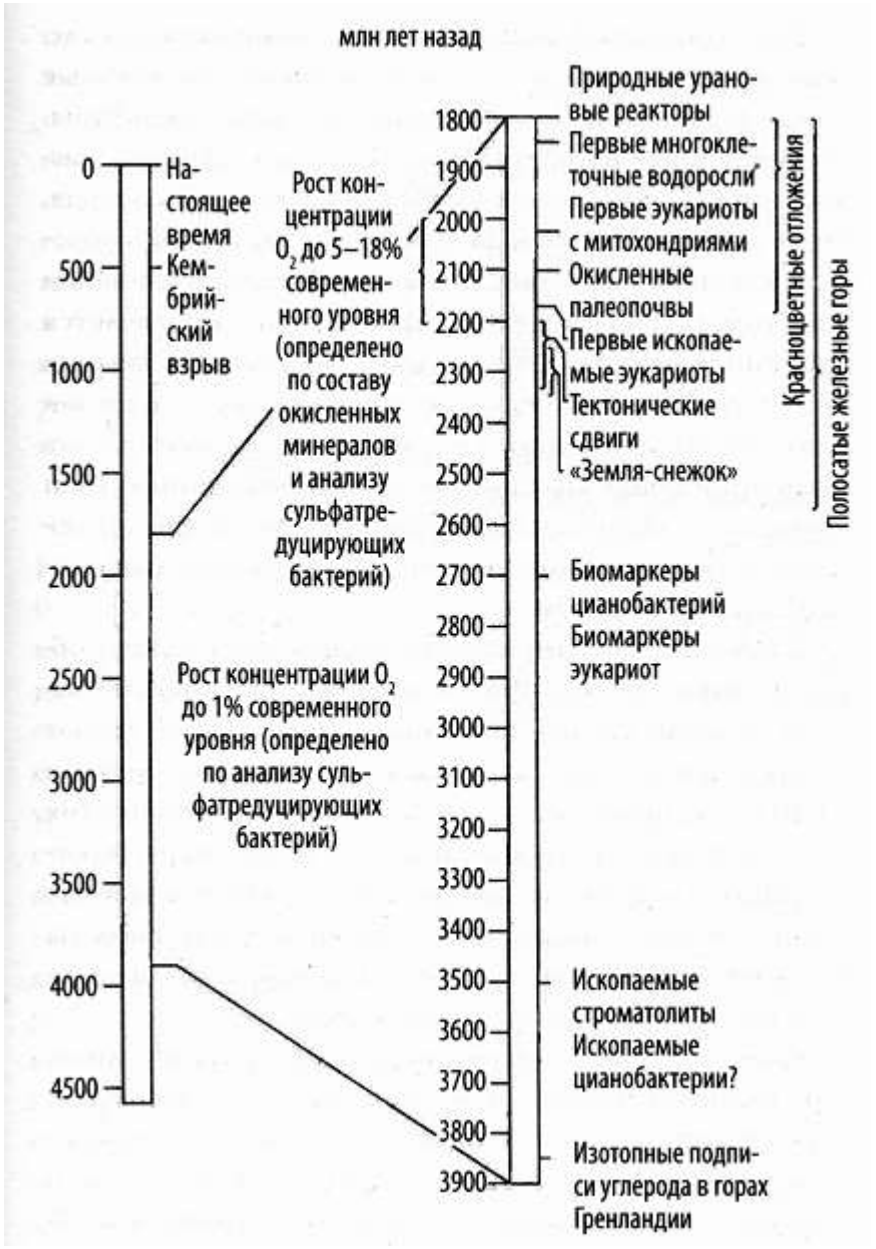


Рис. 2. **Геологическая временна́я шкала, отражающая события середины докембийского периода (архей и ранний протерозой). Обратите внимание на расцвет эволюции в период от 2,3 до 2 млрд лет назад, связанный с ростом концентрации кислорода в воздухе до 5 — 18% по отношению к современному уровню**

Еще одним свидетельством роста концентрации кислорода около 2 млрд лет назад являются необычные микроископаемые – природные ядерные реакторы, обнаруженные в Окло (Габон, Западная Африка). Растворимость урана, как и железа, зависит от кислорода. Но, в отличие от солей железа, в присутствии кислорода растворимость солей урана повышается. Основным минералом урана в горах старше 2 млрд лет является уранинит (настуран), но в более молодых горах эта руда встречается крайне редко. Этот резкий переход связан с ростом концентрации кислорода. По-видимому, с повышением концентрации кислорода окисленные соли урана стали вымываться из урановых руд в горах и попадать в реки. Их концентрация не могла быть выше нескольких частей на миллион.

В Габоне 2 млрд лет назад нескольких рек слились, образуя мелкие озера с придонными бактериальными матами (сообществами), подобными тем, что существуют до сих пор в гейзерах Национального парка Йеллоустон в США и в других местах. Некоторые бактерии из этих матов использовали в качестве источника энергии растворимые соли урана, превращая их в нерастворимые соли, которые осаждались на дне мелких водоемов. За последующие 200 млн лет бактериальные маты высадили тысячи тонн черной урановой руды.

Уран в основном встречается в виде двух изотопов (оба радиоактивных), о чем знает большинство людей, переживших эпоху холодной войны. Период полураспада изотопа ^{238}U составляет около 4,51 млрд лет. Это означает, что половина ^{238}U, присутствовавшего в облаке радиоактивной пыли в момент зарождения Земли, все еще где-то существует. Изотоп ^{235}U разлагается гораздо быстрее – с периодом полураспада около 750 млн лет, так что бóльшая часть ^{235}U уже расщепилась на другие элементы в результате испускания нейтронов. Если один из нейтронов попадает в ядро соседнего атома ^{235}U, это ядро распадается на крупные фрагменты примерно одинаковой массы и один или несколько дополнительных нейтронов, и при этом выделяется значительная энергия, эквивалентная потере массы. Вспомним, что связь энергии с массой описывается знаменитым уравнением Эйнштейна: $E = mc^2$. Если атомы ^{235}U находятся в тесном контакте, с высокой вероятностью вновь испускаемые нейтроны попадают в другие ядра ^{235}U. В таких условиях может происходить цепная реакция деления ядра, приводящая к ядерному взрыву.

Эта реакция происходит в том случае, если изотоп ^{235}U достигает не менее 3% общей массы урана в образце. На сегодняшний день изотоп ^{235}U составляет примерно 0,72% всего урана, поэтому для создания атомной станции или ядерной бомбы старого образца урановую руду нужно обогащать. Однако 2 млрд лет назад ^{235}U было больше, и его содержание в урановых рудах как раз составляло около 3%. Поэтому бактерии – любительницы урана в Габоне сосредоточили вокруг себя достаточно обогащенной изотопом ^{235}U руды, чтобы начать цепную ядерную реакцию. Во всяком случае, именно к такому выводу пришли французские спецслужбы в 1972 г. Однако содержание изотопа ^{235}U в месторождениях в районе реки Окло оказалось гораздо ниже, и тут началась паника. В некоторых партиях руды содержание ^{235}U было даже ниже 0,72%. Страшно подумать, что в Африке, только что сбросившей колониальное иго и периодически охватываемой волнами массовых беспорядков, какое-то племя могло выкрасть уран для изготовления ядерной бомбы. Французы немедленно занялись этой проблемой, и вскоре большая группа ученых из Комиссариата по атомной энергии Франции выяснила, в чем дело.

Образцы руд из района Окло хранили явные следы радиоактивного распада, хотя были экстрагированы из нетронутых пластов. Тонны ^{235}U подвергались радиоактивному распаду в нескольких отдельных местах, производя в миллионы раз больше энергии, чем при естественном распаде. По-видимому, эти природные реакции на протяжении миллионов лет поддерживались непрерывным потоком воды, ручьями стекавшей в древние урановые озера. Вода замедляла скорость нейтронов, отражая их обратно в ядро реактора, поэтому она не гасила реакцию, а способствовала радиоактивному распаду. Однако вода делала не только это – она служила еще и защитным клапаном, предотвратившим ядерный взрыв. Как только цепная реакция достигала опасного порога, вода испарялась, и нейтроны рассеивались. Это останавливало цепную реакцию и отключало реактор до восстановления потока. Никаких свидетельств ядерных взрывов в этой местности обнаружено не было. В конечном итоге вся эта система оказалась погребена под слоем осадочных

пород, где и оставалась в неизменном виде до прибытия французов. Это следы изобретательности бактерий, обитавших на Земле за 1,8 млрд лет до того, как Энрико Ферми и его группа в Чикаго применили человеческий разум для создания первой атомной бомбы. И следы эти можно воспринимать как завещание, свидетельствующее о возможности безопасного и долгосрочного захоронения ядерных отходов.

А что можно сказать о катастрофических массовых исчезновениях живых существ – о «кислородном холокосте», описанном Линн Маргулис (см. главу 2)? Никаких следов подобных событий в камнях не обнаружено. Скорее наоборот, появление кислорода стимулировало эволюцию новых форм метаболизма и новых ветвей на дереве жизни, о чем в 1960-х гг. заявлял Престон Клауд (глава 2). Но почему кислород так долго не накапливался, хотя цианобактерии выделяли его уже более миллиарда лет? Этот отрезок времени вдвое превосходит по длительности всю современную эру растений и животных (фанерозой) и в десять раз больше промежутка времени, прошедшего с момента исчезновения динозавров. Не указывает ли это на сложность адаптации к ядовитому газу? Мне это кажется маловероятным. Отсрочку можно объяснить по-разному. Например, пока на планете было железо, доминирующее положение могли занимать бактерии, которые питаются железом. Кроме того, цианобактерии могли обитать исключительно на мелководье в строматолитовых сообществах, которые поглощали ровно столько кислорода, сколько производили, поскольку среди них были и нефотосинтезирующие бактерии, дышащие кислородом. Простейшее объяснение заключается в том, что на протяжении миллиарда лет в экосистеме существовало устойчивое равновесие.

Наконец длительный застой был нарушен в результате апокалиптического изменения климата, произошедшего примерно 2,2 или 2,3 млрд лет назад. На Земле наступил первый ледниковый период. Но это был не банальный ледниковый период, сравнимый, например, с плейстоценовым похолоданием, а глобальное оледенение, когда тропические районы покрылись слоем льда километровой толщины. Специалист по палеомагнетизму Джозеф Киршвинк из Калифорнийского технологического института придумал название для этого явления – «Земля-снежок». Мы не знаем, почему так внезапно пришел конец спокойному климату докембрийского периода. Геохимик Джеймс Кастинг из НАСА считает, что причиной похолодания стал сам кислород. Накапливавшийся в атмосфере кислород мог взаимодействовать с метаном, который в большом количестве производили бактерии, и удалять этот важный парниковый газ из атмосферы. Ослабление парникового эффекта стало причиной понижения температуры, и Земля погрузилась в ледниковый период. Эту идею поддерживал и Джеймс Лавлок, который писал о важной роли метаногенных бактерий в книгах о Гее, но пока у нас нет веских доказательств этой гипотезы.

Итак, мы не знаем причин, но нам совершенно точно известно, что примерно 2,3 млрд лет назад на Земле начался долгий ледниковый период, длившийся 35 млн лет. А после него начался период повышенной тектонической активности, приведший к значительному континентальному рифтингу и подъему горных массивов, сравнимых по размеру с Андами.

Джозеф Киршвинк – один из самых активных сторонников теории «Земля-снежок» и ее самый серьезный знаток. Он считает, что камни и каменная крошка, оставшиеся после окончательного таяния ледников, наполнили океаны минералами и питательными веществами, которые стимулировали резкий подъем численности цианобактерий и увеличение содержания кислорода в воздухе. В качестве доказательства Киршвинк и его коллеги указывают на гигантские отложения марганцевой руды в пустыне Калахари на юге Африки,

возникшие как раз после окончания оледенения. Месторождение в Калахари содержит около 13,5 млрд тонн марганцевой руды (примерно 4 млрд тони марганца); это самый крупный в мире источник данного элемента.

Марганец окисляется не так быстро, как железо, поэтому оксиды марганца вряд ли начали осаждаться из океанов до тех пор, пока не было окислено все растворенное железо. Действительно, залежи марганца в Калахари располагаются выше слоя гематита – наиболее сильно окисленной железной руды (месторождение у города Хотазел). Для столь полного осаждения железа и марганца, по-видимому, требовалось дополнительное количество кислорода. В наше время попадание в воду марганца практически всегда вызывает активный рост водорослей или цианобактерий, которые за короткое время могут генерировать очень большое количество кислорода. Киршвинк считает, что питательные вещества из оттаявшей Земли стимулировали рост цианобактерий, который вызвал быстрое окисление поверхности океанов и, в конечном итоге, накопление свободного кислорода в атмосфере.

Все дело в скорости изменений. Если эта скорость не превышает буферной емкости среды, система в целом способна сохранить химическое равновесие. Однако жизнь не стремится к устойчивому равновесию, скорее ее можно определить как состояние динамического неравновесия. В главе 2 мы обсуждали, что Земля избежала печальной судьбы Марса благодаря появлению в атмосфере кислорода, выделяющегося при фотосинтезе, что удержало водород и не позволило исчезнуть океанам. Однако после этого на Земле вновь установилось затишье, во время которого производимый цианобактериями кислород расходовался другими бактериями для дыхания, а также в реакциях с горными породами, растворенными минеральными веществами и газами. Это новое равновесие сохранялось примерно от 3,5 до 2,3 млрд лет назад – примерно четвертую часть всей истории Земли. Жизнь была спасена от этого бесконечного экологического равновесия между железолюбивыми бактериями, строматолитами и цианобактериями внезапным шоком, вызванным оледенением и встряхнувшим Землю от дремоты путем инъекции кислорода.

События следующего миллиарда лет подтверждают такой сценарий. На первый взгляд, на Земле не происходило никаких серьезных изменений. После образования полосатых железных гор, сильнейших перемен климата, тектонической активности, окисления поверхности океана и ржавления континентов Земля, казалось бы, вновь застыла в состоянии равновесия. Если судить по изотопным подписям и составу палеопочв, содержание кислорода в атмосфере в этот период сохранялось на уровне от 5 до 18% по отношению к современному уровню, что более чем достаточно для формирования аэробного метаболизма у наших предков – эукариотических клеток. Повышение содержания кислорода привело к увеличению концентрации сульфатов, нитратов и фосфатов в океанах, что открыло новые возможности для роста. В относящихся к этому периоду окаменелостях уже встречаются простые многоклеточные водоросли и хорошо сохранившиеся эукариотические клетки, что указывает на расширение генетического разнообразия.

Успешная эволюция наших эукариотических предшественников может быть напрямую связана с повышением уровня кислорода в атмосфере. В главе 8 мы поговорим о том, что эукариоты представляют собой комплекс множества разнообразных компонентов. Каждая клетка содержит сотни или даже тысячи микроскопических органов (органелл), выполняющих специфические функции, такие как дыхание или фотосинтез. Современную жизнь невозможно представить без этих органелл, но все они имеют разное происхождение. Некоторые из них появились независимым путем. Например, митохондрии

возникли из штамма пурпурных бактерий. Во всех без исключения эукариотических клетках, включая растения и водоросли, процесс дыхания осуществляется в митохондриях. Фотосинтез в клетках растений и водорослей происходит в *хлоропластах* , которые образовались из цианобактерий.

Считается, что эукариотические клетки возникли из более примитивных предшественников именно в этот долгий период стабильности, начавшийся 2 млрд лет назад. Мелкие бактерии каким-то образом попали внутрь примитивных эукариот[16] и смогли сохраниться там, как Иона в животе у кита. В результате эукариоты стали представлять собой сообщество клеток внутри других клеток[17]. В этой патовой ситуации оформилось торговое соглашение – продукты метаболизма в обмен на кров. В конечном итоге тесные симбиотические отношения оказались столь успешными, что теперь в интернализованных (включенных внутрь эукариотических клеток) бактериях практически невозможно опознать свободноживущие клетки. Однако в этом долгосрочном сотрудничестве кроется интересный парадокс. Давайте поговорим об этом на примере митохондрий.

Представьте себе: 2 млрд лет назад маленькая клетка пурпурной бактерии оказалась захвачена более крупной клеткой, но не была ею переварена. Сейчас для нас не важно, являлась ли крупная клетка хищницей, или маленькая клетка – инфицирующим агентом. Тот факт, что одна клетка осталась жить внутри другой, говорит о том, что большого вреда они друг другу не причинили. Напротив, поскольку фактически все эукариотические клетки имеют митохондрии, этот союз, по-видимому, оказался выгодным. Сегодня эта выгода очевидна: митохондрии используют кислород и вырабатывают энергию – это самый эффективный способ получения биологической энергии. Однако в те времена все было иначе. Энергетической валютой всех без исключения клеток является молекула *АТФ* (аденозинтрифосфат). В большинстве метаболических реакций, необходимых для поддержания жизни и синтеза новых веществ, клетки прямо или косвенно используют АТФ. Хозяйская клетка и ее симбионт вырабатывали АТФ независимо – путем ферментации, если речь идет об эукариотах, и путем сжигания углеводородного «топлива» под действием кислорода, если речь идет о бактериях. Бактериальный метод гораздо более эффективный, так что они могли производить гораздо больше АТФ. Как любая валюта, АТФ подлежит обмену. В принципе, произведенные бактерией молекулы АТФ могли использоваться хозяйской клеткой, но при условии, что бактерии умели экспортировать АТФ. В мембранах современных митохондрий для этого существуют поры, но свободноживущие бактерии не имеют механизма экспорта АТФ. Свободноживущие бактерии окружены мембраной и клеточной стенкой, отделяющими внутреннее содержимое клеток от внешней среды. Генетические исследования показывают, что механизм экспорта АТФ в митохондриях эволюционировал позднее, но до появления основных ветвей на эволюционном дереве эукариот. Если хозяйская клетка не могла обрести

---

16 По последним данным, эукариотические клетки появились в результате эндосимбиоза между клетками архей и клетками бактерий, превратившимися в митохондрии. Об уникальности этого события и о его последствиях повествует новая книга Ника Лэйна «Жизненно важный вопрос». – *Примеч. пер.*

17 Пока мы не можем сказать однозначно, возникли ли эукариоты в результате однократного слияния бактерий разных типов, или их появление стало результатом серии поглощений. За исключением приобретения хлоропластов, скорее всего, это было единичное событие, которое произошло до разделения эволюционных ветвей на дереве эукариот.

дополнительную энергию от поселившихся в ней симбионтов, какое же преимущество она *получала* ? Почему симбиоз удался?

Анализ симбиотических отношений между современными организмами показывает, что, даже если хозяйская клетка не получила энергетических преимуществ, возможно, поглощающие кислород симбионты обеспечили защиту ее внутреннего пространства. Превращая кислород в воду, симбиотические бактерии защищали хозяйскую клетку от потенциально опасного кислорода. Этот приобретенный иммунитет против кислородной интоксикации позволил первым эукариотам расселяться на мелководье, где много кислорода, и использовать преимущества хорошей освещенности – возможность осуществлять фотосинтез (в случае водорослей) или получать свежие питательные вещества (в случае «потребителей»). Со временем успех первого соглашения способствовал дальнейшему укреплению союза, в результате чего хозяйская клетка стала снабжать симбионтов питательными веществами, а они платили ей молекулами АТФ.

Идея о том, что клетки могут защититься от кислорода, объединяясь с другими клетками, в долгосрочном плане может иметь еще более серьезные последствия. Если современные анаэробные эукариотические клетки, такие как клетки простейших ресничных, поместить в насыщенную кислородом воду, они попытаются уплыть в область с меньшим содержанием кислорода. Причем чем больше в воде кислорода, тем быстрее они поплывут. Но если плыть некуда? Если вся окружающая среда насыщена кислородом в равной степени и бегство бесполезно, клетки реализуют запасной план – они группируются, образуя агрегаты клеток. Даже анаэробные клетки могут поглотить какое-то количество кислорода, но, когда клетки слипаются в один комок, каждая выигрывает за счет того, что соседи тоже поглощают кислород. Другие сообщества живых клеток тоже получают преимущества от подобного распределения нагрузки. Например, в строматолитах кроме цианобактерий обитает множество других типов клеток, включая анаэробные бактерии. Только верхний слой строматолита толщиной несколько миллиметров состоит исключительно из фотосинтезирующих цианобактерий, а в более глубоких слоях живут миллиарды анаэробных клеток, хотя уровень кислорода в этой среде в дневные часы достаточно высокий. Здесь тоже каждая клетка выигрывает из-за перераспределения кислородной нагрузки.

Таким образом, подъем уровня кислорода мог способствовать формированию сообществ клеток, из которых возникла самая эффективная система энергетического обеспечения жизни – многочисленные внутриклеточные митохондрии[18], а также первые многоклеточные организмы. Возможно, тенденция клеток образовывать агрегаты, чтобы спастись от токсичного влияния кислорода, стала той движущей силой, которая привела к эволюции многоклеточных организмов. Все истинные многоклеточные организмы содержат митохондрии. Среди нескольких тысяч видов простых эукариот, не имеющих митохондрий[19], многоклеточных организмов нет. Таким образом, человека можно рассматривать в качестве ассоциаций клеток и клеток внутри клеток. В главе 8 мы увидим, что строение человеческого тела

---

[18] Как автомобиль может иметь мощность в 100 лошадиных сил, так и эукариотическая клетка со 100 митохондриями обладает мощностью 100 бактерий.

[19] На сегодняшний день считается, что все без исключения эукариоты имеют митохондрии, иногда измененные, такие как гидрогеносомы или митосомы. Об этом Ник Лэйн пишет в книге «The Vital Question». — *Примеч. пер.*

действительно связано с доставкой кислорода к отдельным клеткам организма: многоклеточная организация до сих пор служит для тех же самых целей, что и у наших одноклеточных предков, собиравшихся группами.

Докембрийский период подходил к концу. Мы с вами совершили путешествие длиной в 3 млрд лет. Смотреть, в общем-то, в этот период было не на что, но все же очень многое изменилось. Без этих изменений невозможно себе представить начавшийся вскоре расцвет многоклеточной жизни. И я утверждаю, что произошедшие изменения связаны с повышением содержания кислорода в атмосфере.

Подведем некоторые итоги. Первые признаки жизни (в виде изотопных подписей углерода в горах западной части Гренландии) относятся к периоду около 3,85 млрд лет назад. Старейшие микроскопические окаменелости, напоминающие современных цианобактерий, и крупные строматолиты имеют возраст порядка 3,5 млрд лет. Если факты нас не обманывают, эти цианобактерии уже производили кислород. Однако первые окончательные доказательства существования цианобактерий, а также наших с вами предков-эукариот в форме биохимических маркеров в горных породах относятся к гораздо более позднему времени – их возраст составляет около 2,7 млрд лет. Эти эукариоты производили стерины для своих мембран, для чего нужен кислород. На основании анализа активности сульфатредуцирующих бактерий мы знаем, что уровень кислорода в воздухе в это время вырос и составлял уже около 1% современного уровня. Еще через 500 млн лет, примерно 2,2 млрд лет назад, уровень кислорода повысился еще больше, и случилось это в конце периода сильнейшего оледенения Земли («Земля-снежок»). Затем последовала череда серьезных геологических катаклизмов, когда в результате осаждения железа из океанов во многих местах возникли гигантские полосатые железные горы. Для образования как минимум некоторых из них нужен был свободный кислород. К этому же времени, 2,1 млрд лет назад, относятся первые ископаемые остатки эукариот. У нас есть твердые, как камень, доказательства накопления кислорода в воздухе: палеопочвы, континентальные красноцветные отложения и природные урановые реакторы. Уровень кислорода в атмосфере в это время составлял от 5 до 18% по отношению к современному. В камнях наблюдается внезапное увеличение разнообразия ископаемых эукариот. Многие из них имеют митохондрии. Все элементы современного мира, за исключением истинных многоклеточных организмов, уже на месте.

Затем наступает период затишья. На протяжении миллиарда лет уровень кислорода остается постоянным. Однако во время этого длительного застоя происходят важные эволюционные изменения: расцвет эукариот, расширение генетического разнообразия, колонизация новых экологических ниш и первые шаги к формированию многоклеточных организмов (водорослей). Но при всем этом спокойном прогрессе на протяжении миллиарда лет не возникло ничего более сложного, чем скользкие зеленые волокна. Ничто не предвещало грядущих изменений. Внезапно (в геологическом временном масштабе) 543 млн лет назад на свете возникло все, что мы видим вокруг себя сейчас. Что же произошло?

Глава четвертая. Подготовка кембрийского взрыва. «Земля-снежок», изменения условий и первые животные

Кембрийский взрыв – внезапный расцвет многоклеточной жизни в начале кембрийского периода – всегда привлекал внимание самых знаменитых биологов еще со времен Дарвина. Почему расцвет оказался столь внезапным? Да и был ли он внезапным? Дарвин полагал, что естественный отбор – процесс постепенных кумулятивных изменений – не мог объяснить быстрого появления ископаемых животных в горных породах кембрийского периода. Он, как и многие после него, полагал, что кембрийский взрыв – какое-то отклонение. Если бы удалось найти более древние окаменелости, это доказывало бы, что кембрийские животные эволюционировали медленнее, что долгий докембрийский период был подготовкой кембрийского взрыва. Эта точка зрения не лишена оснований, поскольку большинство ископаемых кембрийского периода, известных во времена Дарвина, представляли собой окаменевшие раковины, в которых содержалось очень мало окаменевших останков мягких тканей их прежних обитателей. Некоторые полагали, что мягкие ткани не защищенных раковинами предшественников истлели, не окаменев. Быть может, кембрийский взрыв – всего лишь взрыв эволюции раковин?

Открытие Берджес-Шейл продемонстрировало несостоятельность этой идеи. Сланцевая формация, обнаруженная в канадской части Скалистых гор Чарлзом Дулиттлом Уолкоттом из Смитсоновского института в самом начале XX в., содержит такое поразительное разнообразие прекрасно сохранившихся мягких частей животных, что сейчас они фактически считаются эталоном. Многие из этих окаменелостей, исследованных Уолкоттом, были «втиснуты» (как позднее выразился эволюционный биолог Стивен Джей Гулд) в рамки современных таксономических групп. Пересмотр их классификации Гарри Уиттингтоном, Дереком Бриггсом и Саймоном Конвеем Моррисом из Кембриджского университета стал предметом книги Гулда «Удивительная жизнь», опубликованной в 1989 г. В лучах яркого света и под микроскопом ученые из Кембриджа восстановили анатомическое строение многочисленных странных двустороннесимметричных созданий и разместили этих невероятных существ в отдельные таксономические группы. Их названия говорят сами за себя: *Hallucigenia, Anomalocaris, Odontogriphus* – никто из них, кажется, не имеет современных аналогов. С глазами на стебельках, в броне, с челюстями-задвижками – эти монстры больше похожи на марсиан из мультфильмов, чем на земных животных.

Отмечая странности вышеназванных существ, Гулд обратил внимание на их внезапное возникновение и практически полное исчезновение. Никаких существенных изменений не было внесено в эту коллекцию созданий, эволюционировавших к концу кембрийского периода (например, все насекомые имеют три сегмента тела и шесть ног), и многие существовавшие в ту пору варианты впоследствии исчезли, не оставив следа. Но затем, вскоре после публикации «Удивительной жизни», были открыты два других отложения того же периода – в Гренландии и в Китае, и странности кембрийской фауны предстали в ином свете. Оказалось, что некоторые загадочные монстры были интерпретированы неверно или им приписывали части тела, принадлежавшие другим животным. Конвей Моррис, ныне являющийся одним из ведущих специалистов по биологии кембрийского периода, заметил, что настоящее чудо заключается в том, насколько знакомыми кажется все эти животные.

Статистические данные относительно глубокого сходства между кембрийскими животными впервые в 1989 г. представили Ричард Фортли из Национального музея истории в Лондоне и Дерек Бриггс, тогда работавший в Университете Бристоля, а позднее эти данные были подтверждены и другими исследователями[20]. Но если странное разнообразие кембрийской фауны уже больше не вызывает споров, причины взрыва до сих пор активно дискутируются. Вопрос звучит примерно так же, как его поставил Дарвин: был ли кембрийский взрыв действительно внезапным событием или медленно готовился на протяжении докембрийской эпохи?

Мы знаем больше, чем когда-то Дарвин: за сто лет поиска в докембрийских горах было обнаружено несколько свидетельств древней жизни. Самые известные из них относятся к так называемой эдиакарской фауне. Это радиально симметричные животные, напоминающие медузы, – подушки из аморфной протоплазмы. Некоторые из них имели достаточно внушительный размер – до метра в поперечнике. Группа получила название от Эдиакарских гор в Австралии, где впервые были обнаружены эти животные, но затем аналогичные окаменелости находили на всех шести континентах. Они относятся к вендскому периоду, который закончился за 25 млн лет до кембрийского взрыва. Однако обнаружение этих животных не раскрыло загадку кембрийского взрыва, а, скорее, ее усложнило. Немецкий палеонтолог Дольф Зейлахер, ныне работающий в Йельском университете, считает, что эти подушки с протоплазмой – кроткие вегетарианцы-вендобионты, как он их назвал, были не предками двустороннесимметричных бронированных кембрийских животных, а первым неудачным образцом многоклеточной жизни и либо исчезли до начала кембрийского периода, либо их съели кембрийские хищники. Хотя многие палеонтологи яростно оспаривали точку зрения Зейлахера, считая, что как минимум некоторые вендобионты дожили до кембрия, мало кто отрицает, что эти странные плавучие мешки никак не вписываются в современную классификацию.

Однако вендобионты были не единственными живыми существами вендского периода. По илистому дну океана ползали небольшие черви длиной несколько сантиметров. Забавно, что их следы сохранились в песчаниках Намибии и в других местах. Это самые ранние следы перемещения животных на донных отложениях, относящиеся к докембрийскому периоду. Но точно такие же следы черви оставляют на дне и сегодня.

Червь – синоним смиренности, однако его внешняя простота скрывает довольно сложное строение. Чтобы ползать по дну, нужны мышцы, которые должны сокращаться, опираясь на некий «скелет» (у червя это наполненная жидкостью полость тела). Для мышечных сокращений нужен кислород, но кислород не может диффундировать в ткани на глубину более одного миллиметра, так что самые первые червеобразные существа должны были иметь систему циркуляции и механизм для проталкивания насыщенной кислородом жидкости – что-то вроде примитивного сердца. Для осуществления поступательных движений сегменты тела должны сокращаться координированным образом, а это подразумевает наличие хотя бы простейшей нервной системы. Для перемещения грунта при движении нужен рот, кишечник и анус, и действительно, некоторые окаменевшие следы перемещения червей

[20] Они применяли так называемый кладистический метод, в рамках которого анализируют не различия, а фундаментальное сходство между видами организмов отражающее их родственные связи.

содержат осадок, когда-то представлявший собой экскременты. Возможно, некоторые черви были хищниками и для охоты им требовались глаза или светочувствительные клетки. Короче говоря, этим примитивным червям следовало обладать многими признаками крупных и подвижных животных. Кроме того, черви имели двустороннесимметричное строение и состояли из сегментов – эти два признака характерны для большинства животных конца кембрийского периода. Таким образом, вероятно, наши самые первые предки среди животных походили на червей, что очень хорошо понимали критики Дарвина, изображавшие в сатирическом свете его видение эволюции Человека.

При всей своей простоте червь – слишком сложное создание, чтобы возникнуть из ничего за одну ночь. Действительно, были обнаружены и более ранние окаменелости, возраст которых оставляет около 600 млн лет. Значит, эти существа жили за 60 млн лет до кембрийского взрыва (примерно столько же времени прошло от момента исчезновения динозавров до наших дней). Мы почти ничего не можем сказать о строении большинства из этих самых первых многоклеточных существ: от них остались нечеткие круговые отпечатки, иногда сантиметрового диаметра, но опознать в них каких-либо животных не представляется возможным. И больше ничего. Если до этого времени и существовали животные достаточно крупного размера, чтобы их можно было увидеть невооруженным глазом, им каким-то чудесным образом удалось не оставить после себя никаких следов. О наличии «подготовительного» докембрийского периода можно судить только на основании показаний «молекулярных часов» – вероятно, самого мощного и самого противоречивого метода, имеющегося в распоряжении молекулярных палеонтологов. Молекулярные часы показывают, что эволюция многоклеточных животных (их называют метазоями) началась как минимум 700 млн или даже больше миллиарда лет назад.

Метод молекулярных часов заключается в определении времени расхождения видов от общего предка на основании различий между современными видами. После того как предковые виды дают начало новым видам, эти новые виды и их потомки начинают постепенно изменяться на генетическом уровне (накапливают мутации в ДНК) и в конечном итоге перестают походить друг на друга, например как человек и дрозофила. Метод основан на предположении, что расхождение геномов происходит с постоянной скоростью. На первый взгляд это предположение кажется бессмыслицей: за последние 600 млн лет человек проделал гораздо более длинный эволюционный путь, чем, скажем, черви. Трудность заключается в том, чтобы определить расстояние в эволюционном пространстве путем усреднения скорости эволюции для разных видов. Поэтому молекулярные часы калибруют по надежно датированным окаменелостям и используют среднюю скорость генетического расхождения, найденную по изменениям большого числа разных генов у широкого круга организмов. Эволюционный биолог Ричард Фортли в замечательной книге «Трилобиты: Свидетели эволюции» приводит хорошую аналогию. Он сравнивает молекулярные часы с магазином часовщика, где сотни часов отсчитывают разное время. Некоторые остановились навсегда, другие отстают или спешат, но большинство показывает примерно 14:30. Точное время, пожалуй, по таким часам не определить, но можно достаточно уверенно утверждать, что время послеобеденное. Аналогичным образом, результаты анализа с помощью метода молекулярных часов иногда различаются на сотни миллионов лет для разных генов и видов организмов, но все они указывают на наличие заметной подготовительной фазы в эволюции животных в докембрийском периоде. В целом основная масса данных говорит, что эта фаза

длилась не менее 100 млн лет или даже 500 или 600 млн лет. Если это так, самые первые животные, вероятно, были слишком маленькими и не оставили после себя видимых следов, так что искать следует лишь крошечные отпечатки размером не более миллиметра в диаметре.

Однако генетический анализ не только выявляет наличие подготовительной фазы кембрийского взрыва. Он показывает, что древний набор генов, контролирующих эмбриональное развитие всех современных животных, был полностью функциональным уже у самых первых животных кембрийского периода. Речь идет о так называемых *Hox* -генах. Они замечательны по двум причинам. Во-первых, их совсем немного: лишь небольшая группа генов контролирует многие ранние стадии развития эмбрионов всех животных – от дрозофилы до мыши и человека. Во-вторых, *Hox* -гены организмов разных видов имеют очень похожие кодирующие последовательности. Даже отдаленные группы, такие как членистоногие и хордовые (к которым принадлежим мы и другие позвоночные), обладают набором очень похожих *Hox* -генов. Что же это означает?

Возможно ли, что за развитие эмбриона отвечает такая небольшая группа генов? Дело в том, что *Hox* -гены действуют как переключатели, контролирующие включение и выключение сотен других генов вдоль оси тела развивающегося эмбриона. Их можно сравнить с политически ангажированными владельцами газет и журналов, определяющими тон изложения любых политических новостей. Если такой человек покупает газету с другой политической ориентацией, он может повлиять на ее направленность, следуя собственным взглядам. Такой самоуверенный владелец вполне может превратить «правое» издание в «левое» всего за одну ночь. Аналогичным образом, если ген-переключатель, ответственный за развитие глаза дрозофилы, по ошибке или преднамеренно включается в заднем сегменте эмбриона, он изменяет включение и выключение других генов, что приводит к странным аномалиям развития, например к появлению глаз на ногах. Таким образом, для нормального эмбрионального развития необходим набор управляющих *Hox* -генов, а также регуляторная система, определяющая действие конкретных *Hox* -генов в конкретных участках тела, где расположены подчиненные ему гены.

А почему *Hox* -гены разных видов организмов так похожи? Тот факт, что группы животных, которые уже различались между собой в кембрийском периоде (как членистоногие и хордовые), имеют очень похожие *Hox*- гены, означает, что они приобрели эти гены от общего предшественника, жившего в докембрийском периоде. Это логично. Весьма маловероятно, что все животные кембрийского периода получили одинаковые гены независимым путем. С таким же успехом можно утверждать, что внешнее сходство братьев и сестер (светлые волосы, голубые глаза и светлая кожа или темные волосы, карие глаза и смуглая кожа) не имеет никакого отношения к наследованию, а является результатом влияния окружающей среды. Конечно, можно предположить, что животные кембрийского периода обменивались генами путем горизонтального переноса или полового размножения, но это значит, что у них был некий способ обмена генами, которого сейчас уже не существует. Омар может попытаться скреститься с медузой, но вряд ли из этого что-нибудь получится. Гораздо логичнее предположить, что *Hox* -гены достались разным кембрийским животным по наследству от общего предка. В таком случае *Hox* -гены – базовый набор генов, необходимых для развития сегментов и частей тела, таких как голова с усиками и с глазами на каждой стороне, – должны были появиться до кембрийского взрыва. Эти генетические доказательства в сочетании с палеонтологическими находками ограничивают значение кембрийского взрыва.

Это не был взрыв в диверсификации первых многоклеточных животных, поскольку они, по-видимому, возникли более 600 млн лет назад. Это не был взрыв в развитии крупных животных, поскольку такие животные, вендобионты («мешки протоплазмы»), существовали уже 570 млн лет назад. Нет, кембрийский взрыв в первую очередь стал взрывом в диверсификации сегментированных двустороннесимметричных животных, напоминающих современных ракообразных.

Как утверждают палеонтолог Эндрю Нолл из Гарвардского университета и его коллега молекулярный биолог Шон Кэролл из Университета Висконсина, кембрийский взрыв, возможно, был связан с изменением схемы взаимодействий между регуляторными *Hox* -генами и генами, находящимися под их контролем. Перемешивание и удвоение *Hox* -генов позволили уже существующим генам взять на себя новые обязанности. Количество *Hox* -генов строго коррелирует с морфологической сложностью организма. Так, у нематод, отличающихся простой структурой, есть лишь один кластер *Hox* -генов, а у млекопитающих 38 *Hox* -генов собраны в четыре кластера. Забавно, что золотые рыбки имеют 48 таких генов, распределенных по семи кластерам: в биологии не бывает идеальных корреляций. В целом удвоение *Hox* -генов обеспечило репликацию и последующую эволюционную модификацию повторяющихся частей тела. Если есть запасные части тела, проще осуществить их усложнение и присвоить специфическую функцию. Например, у предков членистоногих животных (к которым относятся современные насекомые и ракообразные) произошли небольшие изменения в работе одного *Hox* -гена, в результате чего на прежде пустом сегменте тела появились новые отростки, которые затем эволюционировали в антенны, челюсти, усики и даже половые органы[21]. Хотя многие детали этого процесса пока не изучены, главный вопрос изменился и теперь звучит не «Как?», а «Почему сейчас?» (точнее, «Почему тогда?»). Нолл и Кэрролл считают, что кембрийский взрыв произошел благодаря сочетанию генетических возможностей и факторов окружающей среды, главным из которых, скорее всего, был кислород.

Долгое спокойствие Земли, установившееся 2,3 – 2 млрд лет назад, вновь было нарушено чередой оледенений, начавшихся примерно 750 млн лет назад. На сей раз это оказалось не единичное событие, вызванное исчерпанием парникового газа метана, а растянувшаяся на 160 млн лет серия климатических изменений, включавших в себя четыре ледниковых периода, два из которых – стуртианское (750 млн лет назад) и варангерское (600 млн лет назад) – были, возможно, самыми суровыми за всю историю Земли.

Мы точно не знаем, что стало причиной этой драматической серии событий. Наиболее правдоподобное объяснение заключается в том, что в этот период все континенты собрались воедино где-то в области экватора[22] и, следовательно, вся поверхность суши была свободна ото льда. Чтобы понять, какое это имеет значение, давайте посмотрим, что происходит, когда горы

---

[21] Одна из причин, почему сегментарное двустороннесимметричное строение тела обладает столь высоким генетическим потенциалом, заключается в том, что небольшие изменения *Hox*-генов, смещающие их зону влияния, могут приводить к значительным изменениям морфологии – это полностью дарвиновский процесс постепенных изменений, но его легко можно принять за гигантский скачок в генетическом пространстве.

[22] Палеомагнитные исследования подтверждают возможность такого расположения континентов, хотя точность этого анализа невысока.

подвергаются воздействию воздуха или теплого океана, насыщенного углекислым газом. Горы эродируют под действием растворенного углекислого газа, который обладает слабо выраженными кислотными свойствами. В ходе реакции углекислый газ удаляется из воздуха и связывается в осадочных породах (карбонатах). Но в период оледенения горы изолированы от воздуха толстым слоем льда, так что скорость эрозии гор под действием углекислого газа значительно снижается, и углекислый газ остается в воздухе. Он даже накапливается, поскольку с более или менее постоянной скоростью поступает в атмосферу в результате вулканической активности.

Со временем этот прирост концентрации углекислого газа в воздухе может стать очень заметным. Углекислый газ – один из парниковых газов, так что его накопление способствует разогреву поверхности Земли. Глобальное потепление в конечном итоге останавливает распространение полярных льдов. Например, в наши дни распространению полярных льдов к экватору препятствует парниковый эффект, который усиливается при наступлении ледников и ослабевает при их отступлении.

Теперь посмотрим, что происходит, если полярные льды покрывают не сушу, а океаны. Именно это произошло при превращении Земли в «снежок» в конце докембрийского периода. Поскольку все континенты собрались вместе в области экватора, полярные льды покрывали только поверхность воды. Эти ледники не влияли на скорость выветривания континентальных гор. И горы продолжали выкачивать из воздуха углекислый газ. Уровень CO_2 в атмосфере начал снижаться. Это привело к «антипарниковому» эффекту и способствовало наступлению ледников. Это наступление невозможно было остановить, поскольку собравшиеся на экваторе континенты продолжали выкачивать углекислый газ из атмосферы. Хуже того, подступавшие к экватору льды отражали солнечный свет и тепло, еще сильнее охлаждая планету. В какой-то момент вся Земля оказалась покрыта льдом. Лед отражал так много тепла и света, что Земля вполне могла превратиться в «снежок» навсегда. Но сейчас Земля – не «снежок». Каким-то образом порочный круг был разорван. Как это произошло?

Когда экваториальные континенты скрылись под толщей льда, горы перестали поглощать углекислый газ. Жидкая вода на поверхности планеты отсутствовала, вода не испарялась, не было дождей. В атмосфере осталось сколько-то углекислого газа, но всякий обмен между воздухом и замерзшими океанами и скрытой под слоем льда сушей прекратился. Однако глубоко под поверхностью Земли продолжалась вулканическая активность, которую ледяная корка заморозить не смогла. Активные вулканы прорывались через слой льда и выбрасывали в воздух газы, в том числе CO_2. За миллионы лет углекислый газ вновь накопился в атмосфере и стал согревать Землю. Ледники начали таять, все больше солнечного тепла оставалось на Земле и все меньше отражалось. Порочный круг завертелся в обратную сторону. Но расположение континентов вокруг экватора диктовало свои правила игры, и поэтому дьявольский цикл замораживания и оттаивания повторился четыре раза, пока континенты наконец не расползлись в четырех направлениях в результате смещения тектонических плит.

Конечно, это гипотетический сценарий, однако Джозеф Киршвинк и другие ученые привели неоспоримые доказательства того, что в тот период ледники подходили практически вплотную к линии экватора. Их выводы подтверждаются наличием в горах Намибии и в других местах так называемых покровных (или венчающих) карбонатов. Название говорит само за себя: покровные карбонаты – это слои известняка толщиной до нескольких сотен

метров, покрывающие отложения, возникшие во время ледниковых периодов или сразу после них. На протяжении многих лет связь этих отложений с ледниками казалась парадоксом, поскольку карбонатные отложения обычно формируются только в теплой океанской воде и в присутствии большого количества углекислого газа, а эти условия абсолютно несовместимы с условиями оледенения. Объяснение было найдено в 1998 г. усилиями геологов Пола Хоффмана и Дэна Шрега из Гарвардского университета. Они показали, что для таяния льдов нужно в 350 раз больше углекислого газа, чем его содержится в современной атмосфере. Но когда необходимый объем газа был накоплен, а отражение солнечного света ледяной Землей преодолено, избыток углекислого газа перебросил Землю из морозильной камеры в духовку за несколько сотен лет. Обжигающий воздух, тропические штормы и проливные дожди унесли углекислый газ из воздуха в океаны, которые превратились в кислую баню. Единственный способ вернуться к нормальному химическому равновесию заключался в осаждении карбонатов – непосредственно на поверхности ледниковых осаждений. Так возникли покровные карбонаты. По этой причине Хоффман и Шрег используют покровные карбонаты в качестве доказательства гипотезы «Земля-снежок». Геологи продолжают спорить на эту тему. Как сохранилась жизнь? Могло ли образование метана (еще одного парникового газа) бактериями способствовать таянию льдов до того, как уровень углекислого газа в воздухе достиг такого высокого значения? Были ли океаны полностью изолированы от воздуха толстым слоем льда? Или, возможно, Земля в этот период походила не на снежок. а на комок полужидкой ледяной кашицы, и океаны никогда не замерзали полностью, и их заполняли айсберги, блуждавшие повсюду, вплоть до экваториальных вод?

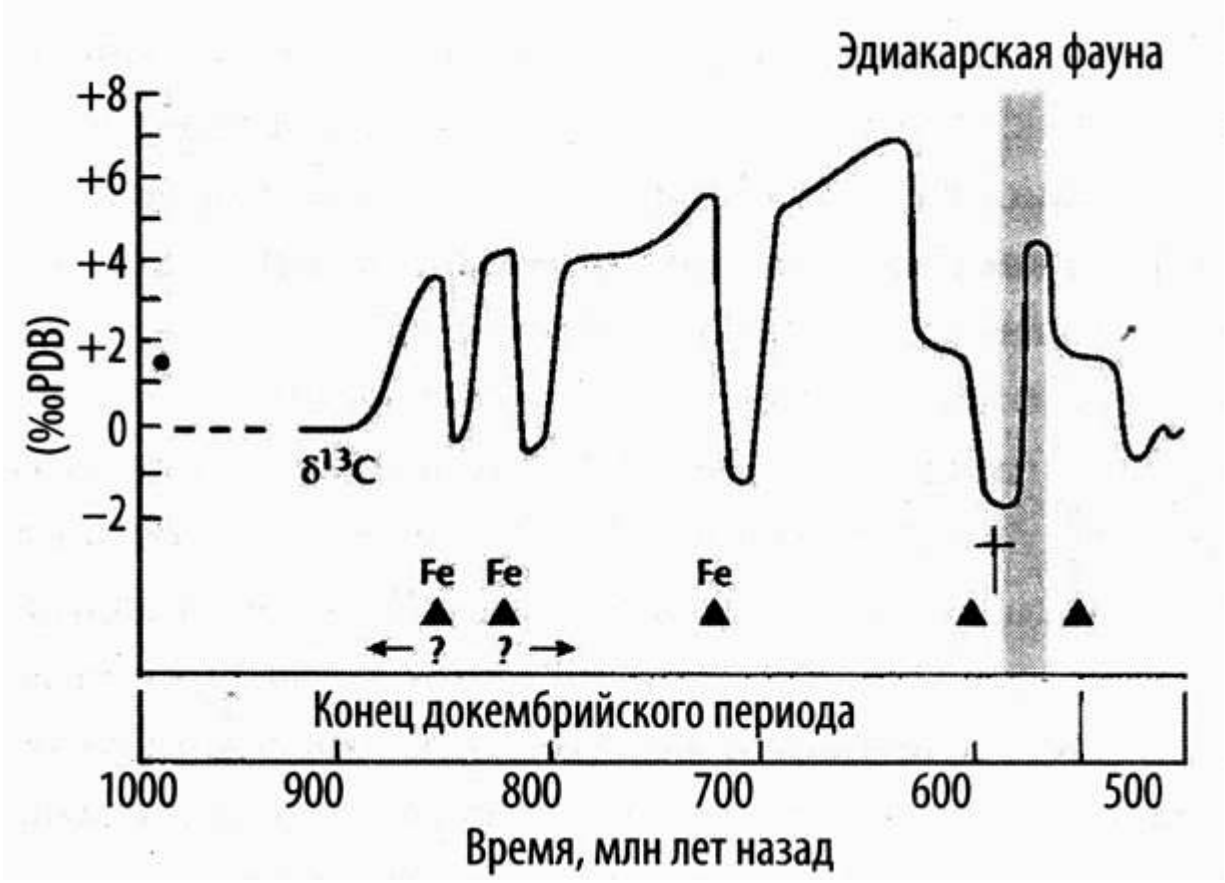
Хотя мы пока не знаем, насколько серьезными были эти периоды оледенения, нам известны их последствия, зафиксированные в камнях в виде изотопных подписей. Эти подписи рассказывают удивительную историю. В частности, соотношение изотопов ^{12}C и ^{13}C (см. главу 3) в покровных карбонатах и других минеральных отложениях на протяжении всего докембрийского периода очень сильно колебалось (рис. 3). Соотношение изотопов на базовом уровне, как в вулканах, означает почти полное отсутствие захоронения органических веществ, поскольку захоронение органических веществ всегда приводит к нарушениям природного равновесия. Если органическое вещество не откладывается в земле, значит, оно не производится. Другими словами, биологическая активность отсутствует. Это соответствует ровной прямой линии на электрокардиограмме и указывает на практически полное исчезновение *всех* живых организмов во время или сразу после каждого ледникового периода, когда из воздуха удален углекислый газ, а океаны превратились в кислые бани. Напротив, высокий уровень содержания изотопа ^{13}C указывает на массированное образование и захоронение органического вещества (в основном в виде микропланктона, водорослей и бактерий). Избыток ^{13}C попадал в океан и формировал следующий слой карбонатных гор. В такие моменты, например после стуртианского оледенения примерно 700 млн лет назад (см. рис. 3), жизнь расцветала как никогда прежде.

Этот сценарий кажется вполне реальным. Если лед действительно покрывал всю Землю целиком, выжить могли лишь немногие клетки или самые крошечные животные, обитавшие в горячих источниках либо под сравнительно тонким слоем льда, проницаемым для солнечного света[23]. Жизнь ухватилась за

[23] Жизнь могла сохраниться в горячих источниках и в черных курильщиках на дне океана. Некоторые считают, что именно здесь она зародилась. Другие утверждают, что после

тоненькую спасительную нить, которая помогла ей сохраниться в адской кислой бане. Не приходится удивляться, что в этот период было захоронено мало органического материала. Но после всех ужасных бедствий Земля возвращалась к климатическому равновесию. Выжившие в катаклизме существа могли расселяться по всей планете. Они должны были плодиться как сумасшедшие. Им в этом помогало обилие минеральных и питательных веществ, оставшихся после движения ледников и смытых в океаны талой водой. Наличие питательных веществ и свободного пространства стимулировали невиданный до тех пор рост цианобактерий и водорослей – мир превратился в сине-зеленый океан. Между ледниковыми периодами за короткое время воздух наполнялся кислородом, окислявшим поверхность океана.

Этот дополнительный кислород может сохраняться в воздухе при условии, что он не расходуется другими бактериями для дыхания или на реакции с минералами или газами. При окислении железа каждый атом железа отдает один электрон кислороду, превращаясь в оксид железа. А каждый атом углерода из органического вещества, превращаясь в углекислый газ, отдает целых четыре электрона.



последнего серьезного оледенения Земля была заново населена бактериями из гидротермальных источников. Поэтому теоретически возможно, что все данные, которые мы относим к моменту возникновения жизни, на самом деле, относятся к моменту ее *возрождения* после окончания оледенения. Я не думаю, что это так: цианобактерии слишком сильно отличаются от бактерий из гидротермальных источников и вряд ли отделились от них лишь недавно. Кроме того, доказательства существования цианобактерий относятся к периоду до всех оледенений. Однако цианобактерии каким-то образом пережили все ледниковые периоды, возможно, под тонким слоем льда вблизи экватора или в теплых источниках на поверхности Земли.

Рис. 3. **Изменение соотношения изотопов углерода в конце докембрийского и в начале кембрийского периода. Значения приводятся в частях на тысячу по отношению к эталону PDB. Эталон PDB — это уровень содержания изотопа ^{13}C в белемните из формации Пи-Ди в Южной Каролине. Белемнит представляет собой форму известняка, образовавшегося в результате обызвествления вымерших моллюсков (родственников кальмаров), которые были широко распространены во время юрского и мелового периодов. Тока на вертикальной оси указывает среднее современное содержание изотопа ^{13}C. Пики на кривой (положительные аномалии) указывают на усиление захоронения органического материала (и, вероятно, на повышение концентрации кислорода), тогда как провалы (отрицательные аномалии) указывают на отсутствие погребенного органического материала. Эти провалы соответствуют предполагаемым периодам оледенения Земли, из которых наиболее значительными были стуртианское (750 — 730 млн лет назад) и варангерское (610 — 590 млн лет назад). Символ Fe означает образование полосатых железных гор. Крест указывает момент массового исчезновения микропланктона, предшествовавший появлению эдиакарской фауны — вендобионтов и первых червей. Рисунок приводится с модификациями с разрешения Нолла и Холланда и Национальной академии наук США**

Таким образом, один атом органического углерода при окислении потребляет в четыре раза больше кислорода, чем один атом железа. Это означает, что для предотвращения полного расходования атмосферного кислорода нужно помешать его взаимодействию с органическим веществом, а самый простой способ сделать это – как можно быстрее захоронить органическое вещество в земле.

Важнейшее различие между современными условиями и ситуацией сразу после окончания глобального оледенения состоит в скорости эрозии гор, которая сейчас гораздо ниже, чем была тогда. В норме медленная эрозия уравновешивается медленным захоронением органических веществ: захоронение органического вещества на дне океана под слоем свежих отложений, накопившихся в результате эрозии, происходит медленнее. Поэтому у бактерий остается время расщепить органические вещества, образованные, например, в результате активного роста водорослей, и при этом использовать кислород. Так поддерживается *status quo* . Напротив, высокая скорость эрозии после окончания оледенения способствовала быстрому осаждению и захоронению органических веществ. Какая-то часть органического вещества при этом неизбежно смешивалась с осадочными породами. Таким образом, после окончания оледенения высокая скорость эрозии *должна* была приводить к высокой скорости захоронения органики и способствовать сохранению кислорода.

Звучит логично, но можно ли как-то доказать, что скорость эрозии после оледенения была больше обычного? И действительно ли оледенение привело к повышению содержания кислорода в воздухе? Давайте немного поразмышляем. Где искать ответ на эти вопросы? Как узнать, какой была скорость эрозии 590 млн лет назад? Как доказать, что содержание свободного кислорода в атмосфере в этот период выросло? В этом и заключается наука, и меня никогда не переставало удивлять, какие интересные выводы можно получить, если подкреплять четкие рассуждения точными измерениями. Мы действительно можем доказать, что скорость эрозии выросла после окончания оледенения и что

этот процесс сопровождался накоплением кислорода в воздухе. Каждый отдельный фрагмент доказательства, возможно, не развеет все сомнения полностью, но в целом, мне кажется, все собранные воедино факты достаточно убедительно показывают, что сразу после окончания ледникового периода наблюдалось повышение концентрации кислорода в атмосфере. Это повышение концентрации кислорода совпадает по времени с эволюцией первых крупных животных – вендобионтов. Вот сжатое изложение имеющихся доказательств, на основании которых вы можете составить свое личное мнение (или восхищаться изобретательностью чужого разума).

Мы начнем с анализа изотопных подписей другого типа. Скорость эрозии в отдаленном прошлом можно определить по соотношению изотопов стронция в морских отложениях карбонатов. Два стабильных изотопа стронция – ^{86}Sr и ^{87}Sr – по-разному представлены в земной коре и в мантии. В мантии выше относительное содержание ^{86}Sr, тогда как в коре больше ^{87}Sr. Основной источник ^{86}Sr в океанах – базальт вулканического происхождения. Базальт постоянно попадает из мантии в океаны через срединно-океанические хребты, откуда медленно распространяется по океанскому дну, а затем вновь погружается в мантию. В морской воде стронций растворяется очень слабо с более или менее постоянной скоростью. Появление растворенного стронция в океане уравновешивается его включением в морские отложения карбонатов, такие как известняк (карбонат кальция). Дело в том, что стронций может вытеснять родственный ему кальций из кристаллической решетки известняка. Поскольку все эти процессы происходят с постоянной скоростью, казалось бы, относительное содержание изотопа ^{86}Sr в известняке не должно сильно изменяться. Однако это не так? и виноват изотоп ^{87}Sr.

Количество ^{87}Sr в океане зависит от скорости эрозии земной коры на континентах. Оледенения и образование гор усиливают эрозию и способствуют попаданию стронция в реки, а затем и в океаны. Как и ^{86}Sr, ^{87}Sr тоже включается в известняк. Соотношение ^{86}Sr и ^{87}Sr в известняке зависит от их относительного содержания в морской воде. В периоды сильной континентальной эрозии больше ^{87}Sr попадает в океаны и включается в морские отложения. Таким образом, соотношение двух изотопов стронция и известняках позволяет оценить скорость эрозии в период формирования этих отложений. В соответствии с данными Алана Кауфмана из Университета Мэриленда и его коллег Стейна Якобсена и Эндрю Нолла из Гарварда отношение ^{87}Sr к ^{86}Sr в морских карбонатных отложениях начало расти сразу после окончания ледниковых периодов, что указывает на высокую скорость эрозии. Кроме того, корреляция между соотношением изотопов углерода (захоронено больше ^{12}C) и изотопов стронция (больше ^{87}Sr в горных породах) указывает на то, что высокой скорости эрозии действительно соответствует высокая скорость захоронения органических веществ. И это приводит к повышению содержания кислорода в воздухе.

Два независимых метода подтверждают рост концентрации кислорода. Первый метод основан на анализе изотопов серы в пиритах – сильфидах железа (FeS_2). О возможностях этого метода впервые сообщил Дональд Кенфилд в 1996 г. в журнале *Nature* . В главе 3 мы уже обсуждали результаты Кенфилда, основанные на анализе поведения сульфатредуцирующих бактерий, восстанавливающих сульфат до сероводорода. В данном случае он применил свой метод для анализа более поздних событий. Тогда Кенфилд работал с Андреасом Теске в Институте морской микробиологии Макса Планка в Бремене. Они показали, что поворотный момент в использовании серы бактериями произошел вскоре после завершения последнего глобального оледенения. До

этого на протяжении 2 млрд лет под действием сульфатредуцирующих бактерий образовывался осадок сульфидов железа, содержавших примерно на 3% больше изотопа ^{32}S, чем в образцах абиотического происхождения. Но вдруг после завершения последнего оледенения около 590 млн лет назад этот показатель вырос до 5%. И так продолжается до сих пор, так что данный показатель фактически является признаком современной экосистемы. Что же произошло?

Показатель 3% объяснить легко. Сульфатредуцирующие бактерии превращают сульфат в сероводород в одну стадию. В результате этого простого процесса содержание изотопа ^{32}S в сероводороде повышается примерно на 3%. Далее обогащенный сероводород может взаимодействовать с железом с образованием пиритов. Однако обогатить сероводород изотопом ^{32}S на 5% в одну стадию нельзя. Это возможно только при реутилизации сырьевых материалов: таким же образом можно сконцентрировать углекислый газ, если дышать в пластиковом пакете.

Для реутилизации сероводорода нужен кислород. Процесс заключается в следующем. Сульфатредуцирующие бактерии обитают в неподвижном иле на дне моря. Выделяемый ими сероводород преодолевает толщу воды и реагирует с растворенным в воде кислородом. Между анаэробной придонной зоной и аэробной поверхностной зоной возникает смешанная зона. В наше время в этой зоне обитает множество изобретательных бактерий, способных утилизировать серу. Некоторые из них окисляют сероводород, производя элементарную серу, другие вновь превращают элементарную серу в смесь сульфата и сероводорода. Поскольку этот сульфат образуется биологическим путем, он обогащен изотопом ^{32}S. Сульфатредуцирующие бактерии используют регенерированный биологическим способом сульфат и опять превращают его в сероводород. В результате каждого цикла происходит обогащение сульфатов и сульфидов изотопом ^{32}S. В конечном итоге они обогащаются примерно на 5%. Это некое равновесное состояние. Сероводород реагирует с железом с образованием пиритов. Тяжелые пириты осаждаются на дно, поддерживая равновесие в системе.

Кенфилд и Теске считают, что экосистемы «современного» типа, которым нужен современный уровень кислорода, начали развиваться после завершения последней фазы «Земля-снежок». Они прибегают к помощи метода молекулярных часов, который подтверждает, что в это время выросло количество видов бактерий, перерабатывающих серу. Таким образом, Кенфилд и Теске считают, что увеличение содержания кислорода в воздухе практически до современного уровня началось в конце докембрийского периода.

Второй метод, подтверждающий повышение концентрации кислорода в воздухе, основан на анализе так называемых редкоземельных элементов. Соотношение этих следовых элементов, таких как церий. в морских карбонатах зависит от их соотношения в морской воде в момент образования отложений, которое, в свою очередь, определяется их растворимостью. Растворимость многих элементов связана с содержанием кислорода. Мы уже знаем, что в присутствии кислорода растворимость соединений железа снижается, а соединений урана – повышается. И если мы проследим за изменением относительного содержания различных элементов в горных породах (каких-то становится больше, каких-то меньше), мы сможем оценить степень насыщенности океанов кислородом в момент формирования этих пород. По данным Грэхэма Шилдса из Университета Оттавы (Канада) и Мартина Брейзиера из Оксфорда, в морских отложениях карбонатов, образовавшихся на территории современной Монголии во время последнего глобального оледенения и сразу после него, отразился сдвиг распределения редкоземельных

элементов, свидетельствующий о повышении содержания кислорода в океане.

Уникальное сочетание данных – изотопные подписи углерода, серы, стронция, а также распределение редкоземельных элементов – свидетельствует о повышении концентрации кислорода в атмосфере. По-видимому, сильнейшие изменения климата за 160 млн лет глобального оледенения привели к росту концентрации кислорода практически до современного уровня. Но в это же время после перерыва длительностью около миллиарда лет вновь начинают появляться полосатые железные горы, что говорит о наличии в океане большого количества растворенного железа. Это означает, что в глубинах океана кислорода было мало.

Итак, после последнего великого оледенения (варангерского оледенения, закончившегося 590 млн лет назад) в воздухе и в поверхностных водах оказалось много кислорода (таким воздухом мы могли бы дышать), но в глубинах океана по-прежнему было мало кислорода и много сероводорода, как в современном Черном море. Затем вдруг всего за несколько миллионов лет в этом чудном новом мире появляются первые крупные животные: плавающие на мелководье странные мешки протоплазмы, называемые вендобионтами, и ползающие по дну континентальных шельфов черви. Данное время характеризуется невероятно высоким потенциалом. Странно, но реализация этого потенциала как раз и привела к его быстрому исчерпанию.

Ницше однажды заметил, что человека нельзя спутать с Богом, поскольку человек имеет пищеварительную систему и вынужден испражняться. В статье в журнале *Nature* , опубликованной в 1995 г., Грэхэм Лоуган и его коллеги, тогда работавшие в Университете Индианы, возражали Ницше, утверждая, что наше сходство с Богом и само наше существование возможно только благодаря дефекации. Они считают, что фекальные массы, произведенные первыми крупными животными, очистили океаны, открыв путь кембрийскому взрыву. Пожалуй, это одна из самых приземленных теорий о климатических изменениях конца докембрийского периода.

Основываясь на детальном анализе изотопов углерода в молекулярных ископаемых, Лоуган и его группа обнаружили, что практически все органические вещества, образовавшиеся за длительный период застоя от 1,8 млрд до 750 млн лет назад, не были захоронены в виде осадочных пород, а оказались расщеплены и вновь использованы бактериями, обитавшими на больших глубинах. Отмершие остатки мельчайших, практически невесомых бактерий очень медленно погружаются на дно, так что «потребители» успевают использовать содержащийся в них органический углерод. Поскольку бóльшая часть углерода использовалась повторно, захоронено было сравнительно немного. А так как кислород накапливается только тогда, когда углерод уходит в землю, кислород концентрировался в воздухе очень медленно, и не было стимулов для эволюции. Более того, диффундировавший в глубь океана кислород нейтрализовался поднимавшимся сероводородом; такое равновесие может длиться бесконечно. В заключительной фазе самого первого глобального оледенения (2,3 млрд лет назад) высокая скорость эрозии и захоронения углерода привела к значительным изменениям, но органический дебрис закончился, и восстановилась исходная ситуация, характеризующаяся очень медленным захоронением углерода. Возобновление равновесия после оледенения, возможно, объясняет тот факт, что уровень кислорода в атмосфере на протяжении следующего миллиарда лет не поднимался выше 5 – 18% по отношению к современному. И бактерии никогда не смогли бы расшатать это бесконечно устойчивое равновесие.

Лоуган считает, что сдвинуть равновесие позволила эволюция животных, обладающих пищеварительным трактом, причем этот скачок был возможен только в мелких водоемах в присутствии кислорода (только дыхание кислородом обеспечивает достаточное количество энергии, необходимое для эволюции многоклеточных животных с кишечником). Сравнительно тяжелые экскременты этих животных быстро погружались на дно сквозь популяцию анаэробных сульфатредуцирующих бактерий. Удобрив дно океана, экскременты были захоронены под другими отложениями, лишив сульфатредуцирующие бактерии органического углерода, а также (посредством собственного погребения) внося вклад в насыщение кислородом вышележащих слоев воды. Недостаток питания в сочетании с насыщением кислородом все более глубоких слоев воды должен был ускорить перемещение этих бактерий в анаэробную придонную зону.

В тот момент, когда величайший генетический потенциал сегментарной двустороннесимметричной структуры кембрийских животных был подготовлен и лишь ожидал удобного случая для реализации, открылась новая, насыщенная кислородом экосистема. Распространение подвижных, хищных и «генетически продвинутых» животных в свободной экосистеме не оставило беззащитным вендобионтам никакого шанса на выживание. Они исчезли, как пластиковые пакеты, переработанные комбайном.

Рис. 4. **Геологическая временна́я шкала, охватывающая окончание докембрийского периода и кембрийский взрыв. Мы не знаем точно, когда появились первые метазои. Молекулярные часы показывают, что это произошло от 1,2 млрд до 700 млн лет назад. Череда глобальных оледенений, по-видимому, вызвала подъем концентрации кислорода в атмосфере практически до современного уровня**

Гибель вендобионтов от зубов хищников – тема дискуссионная, но нет никаких сомнений в том, что повышение содержания кислорода в воздухе действительно коррелировало с расширением биоразнообразия в докембрийском периоде. В предыдущей главе мы отметили связь между концентрацией кислорода и появлением эукариот и многоклеточных форм жизни. Теперь нам следует проанализировать связь между концентрацией кислорода и появлением первых более или менее крупных животных (вендобионтов), а затем двустороннесимметричных животных кембрийского периода (рис. 4). Сама по себе эта связь не вызывает сомнения, однако очень часто возникает путаница в определении причины и следствия. Вспомните, что третий критерий Престона

Клауда для установления связи между кислородом и эволюцией заключается в наличии реальных биологических оснований для этой связи (см. главу 2). Есть ли у нас достаточные основания, чтобы связывать концентрацию кислорода с биологической эволюцией?

Наиболее очевидное основание для причинно-следственной связи заключается в производстве энергии: окисление пищи кислородом дает значительно больше энергии, чем окисление соединениями серы, азота или железа, и на порядок больше, чем брожение. Последствия этого простого факта удивительны. В частности, длина любой пищевой цепи определяется количеством теряющейся на каждом этапе энергии. А оно, в свою очередь, зависит от эффективности энергетического метаболизма. В среднем эффективность энергетического метаболизма в бескислородной среде составляет лишь 10% (это означает, что из пищи экстрагируется всего 10% доступной энергии). Если такой организм, в свою очередь, становится пищей для следующего, хищнику достается лишь 1% энергии, синтезированной первичным «производителем». И пищевая цепь обрывается, поскольку невозможно прожить за счет пищи, из которой усваивается меньше 1% энергии. Поэтому в бескислородной среде пищевая цепь очень короткая. Бактерии обычно встают на путь специализации или конкурируют за пищевые ресурсы, но не поедают друг друга. Напротив, кислородное дыхание позволяет извлечь из пищи около 40% энергии. Это означает, что пороговое значение 1% достигается лишь на шестом этапе пищевой цепи. Именно потому в кислородной среде появились хищники. Их доминирующее положение в экосистеме невозможно без кислорода. Не случайно кембрийские животные были первыми настоящими хищниками.

Хищничество стимулирует увеличение массы тела животных: крупные хищники могут съесть крупную жертву, а крупной жертве легче обороняться от хищника. Но для поддержания тяжелого тела нужна крепкая опора. Для синтеза двух самых важных структурных компонентов растительных и животных клеток – лигнина и коллагена – нужен кислород. Лигнин – это цемент, связывающий молекулы целлюлозы в прочные и гибкие волокна древесины. Для производства бумаги целлюлозную пульпу максимально очищают от лигнина, а это дорогой и долгий процесс, поэтому ученые пытались создать генетически модифицированные растения, производящие меньше лигнина. Эти попытки оказались неудачными, что доказывает важную роль лигнина: слабые, низкорослые деревья без лигнина стелются по земле и ломаются от самого слабого ветерка. Лигнин образуется в результате реакции между фенолами и кислородом (фенолы в большом количестве содержатся в красном винограде; доказан их значительный вклад в оздоровительный эффект средиземноморской диеты). Лигнин является одним из самых прочных биологических полимеров, даже бактерии расщепляют его с трудом.

Коллаген – аналог лигнина в тканях животных. Этот белок входит в состав соединительной ткани мышц, кожи, внутренних органов и сухожилий. Под действием кислорода молекулы коллагена образуют перекрестные сшивки и объединяются в тройные спирали. По мере взросления и старения животных между нитями коллагена образуется все больше и больше перекрестных сшивок – вот почему мясо молодых животных всегда мягче мяса старых. Даже малейшие ошибки в биосинтезе коллагена могут вызвать патологические искривления суставов и повышенную растяжимость кожи, как при синдроме Элерса – Данлоса. Считается, что знаменитый цирковой артист «Резиновый человек» страдал таким синдромом. Учитывая универсальное значение лигнина и коллагена, трудно представить, как крупные растения и животные могли бы поддерживать собственное тело в бескислородной среде.

Наконец, повышение концентрации кислорода в атмосфере обычно связывают с образованием озонового слоя. Озон (O_3) образуется из молекулярного кислорода под действием ультрафиолетовой составляющей солнечного света в верхних слоях атмосферы. Озон хорошо поглощает ультрафиолетовое излучение, так что формирование плотного озонового слоя примерно в 30 раз ослабило проникновение опасного ультрафиолетового излучения в нижние слои атмосферы. В прежние годы было опубликовано немало работ, посвященных роли озонового слоя в колонизации суши, но в последнее время эти результаты ставятся под сомнение. Например, Джеймс Кастинг утверждает, что для создания эффективного озонового экрана достаточно всего 10% современного содержания кислорода в атмосфере. Столько кислорода в атмосфере могло быть уже 2,2 млрд лет назад – почти за 2 млрд лет до появления жизни на суше.

Джеймс Лавлок полагает, что жизнь гораздо сильнее, чем мы думаем. Он рассказывает забавную историю о том, как в начале своей научной карьеры в Институте медицинских исследований в Милл-Хилл в Лондоне он с коллегами пытался стерилизовать воздух с помощью мощной ультрафиолетовой лампы – совершенно безуспешно. Бактерии вырабатывали защитную слизь, и, чтобы их уничтожить облучением, сначала нужно было убрать слизь. Это означает, что высокий уровень ультрафиолетового излучения до образования озонового слоя не являлся серьезным препятствием для колонизации бактериями озер и мелких морей. Более серьезной проблемой могло стать обезвоживание суши, но бактериальные споры были вполне способны переживать длительные периоды засухи, как они это делают и теперь.

Таким образом, кажется очевидным, что не озоновый слой, а размер и структурная организация тела являлись основными факторами, способствовавшими колонизации суши растениями и животными. Истинные обитатели суши, которые более или менее независимы от воды, должны избегать высыхания. Чтобы пережить засуху и при этом оставаться активным, нужны специфические приспособления, существующие только у крупных организмов, такие как водонепроницаемая кожа и внутренние легкие (у животных) для максимального потребления кислорода и минимальной потери воды. А большой размер, как мы видели, невозможен в бескислородной среде.

Итак, мы вполне обоснованно можем заключить, что кислород был важнейшей движущей силой эволюции в докембрийском периоде. Я не говорю, что кислород напрямую стимулировал эволюцию, однако увеличение его содержания в атмосфере открыло новые горизонты для развития жизни. Ни один важный эволюционный шаг не мог быть совершен без участия кислорода, а при низком содержании кислорода не приходилось ждать быстрого расширения биоразнообразия и появления сложных форм жизни. Любопытно, однако, что основные вливания кислорода в атмосферу произошли не за счет биологических инноваций (за исключением изобретения пищеварительного тракта), как считалось на протяжении многих лет, а за счет небиологических факторов, таких как оледенение и тектоническая активность.

Жизнь на Земле протекала без заметных изменений на протяжении миллиардов лет. Если бы стимулами изменений и эволюции были лишь оледенения и тектонические сдвиги, в спокойном и не встревоженном геологическими переменами мире вряд ли мог накопиться свободный кислород. Земля находилась в покое на протяжении двух долгих периодов, в сумме составляющих половину ее истории. В период от 3,5 до 2,3 млрд лет назад на Земле преобладали бактерии. Затем, после серьезных климатических изменений,

произошедших 2,3 – 2 млрд лет назад, установилось новое равновесие, на протяжении которого уровень кислорода в атмосфере составлял от 5 до 18% по отношению к современному. Это новое равновесие стимулировало развитие генетического разнообразия первых эукариот, но не могло обеспечить необходимую энергию для эволюции крупных животных. Такой концентрации кислорода недостаточно для развития крупных и сложных организмов, обладающих мозгом.

Замкнутый круг был разорван второй чередой оледенений, начавшейся 750 млн лет назад и поднявшей содержание кислорода в атмосфере до современного уровня. Теперь эволюция крупных организмов стала лишь вопросом времени, и процесс этот произошел быстро. Вендобионты, кембрийские животные и современные формы жизни возникли за более короткий отрезок времени, чем период оледенений. Эта связь между жизнью и условиями окружающей среды должна насторожить тех, кто пытается отыскать разумную жизнь в других уголках Вселенной. Для возникновения жизни нужна не только вода, но и вулканы, тектоническая активность и кислород. Если на Марсе когда-то и существовала жизнь, она должна была погибнуть вместе с угасанием вулканической активности.

В следующей главе мы поговорим о том, как связан кислород с развитием или гибелью растений и животных в период фанерозоя. Я не нахожу доказательств «кислородного холокоста» в докембрийском периоде, однако существует заметная разница между современным уровнем кислорода в атмосфере (около 21%) и его гораздо более высоким уровнем (35%) в каменноугольном периоде около 300 млн лет назад. Влияние состава газовых смесей для подводного плавания на состояние здоровья человека показывает, что длительное воздействие кислорода в высокой концентрации может приводить к нарушению функции легких, конвульсиям и внезапной смерти, не говоря уже об опасности пожаров и остановке роста растений, что предсказали многие биологи. Действительно ли содержание кислорода в древности достигало опасной отметки? Если да, как же сохранилась жизнь? А если жизнь процветала в богатой кислородом среде, какой вывод следует сделать нам, употребляющим добавки антиоксидантов для замедления старения?

Глава пятая. Стрекоза из Болсоувера. Кислород и появление гигантов

Небольшой шахтерский городок Болсоувер в Дербишире (Англия) неожиданно прославился в 1979 г., когда в угольном пласте на глубине около 500 м шахтеры обнаружили гигантскую окаменелую стрекозу с размахом крыльев около полуметра – примерно как у чайки. Эксперты из Национального музея истории в Лондоне подтвердили, что окаменелость относится к каменноугольному периоду (около 300 млн лет назад). Находку назвали Болсоуверской стрекозой. Это прекрасно сохранившийся и очень старый образец, но он далеко не единственный. Французский палеонтолог Шарль Броньяр еще в 1885 г. описал похожие окаменелости из угольных шахт в центре Франции, а позднее гигантских ископаемых стрекоз находили в Северной Америке, в России и в Австралии. Удивительно, но гигантизм был весьма распространенным явлением каменноугольного периода.

Болсоуверская стрекоза принадлежит к вымершей группе гигантских

хищных насекомых (*Protodonata*), возможно, произошедших от того же предка, что и современные стрекозы (*Odonata*). Как и их современные родственники, *Protodonata* имели длинное узкое тело, огромные глаза, мощные челюсти и цепкие лапы, которыми хватали добычу. Почетное место среди когда-либо живших насекомых занимает колоссальная стрекоза *Meganeura* с размахом крыльев до 75 см и диаметром грудного сегмента тела около 3 см. Для сравнения, самая крупная современная стрекоза имеет размах крыльев 10 см и диаметр грудного сегмента 1 см. Главное отличие гигантских стрекоз от их современных родственников заключается в структуре крыльев, а именно в числе и расположении жилок. В 1911 г. французские палеонтологи Арле предположили, что из-за гигантского размера и примитивных крыльев *Meganeura* не могла бы летать в современной атмосфере. Они считали, что такой гигант мог подняться в воздух только в очень плотной атмосфере с содержанием кислорода выше 21% (если к имеющемуся количеству азота добавить больше кислорода, общая плотность воздуха увеличится). Это поразительное заявление отзывалось эхом на протяжении всего XX в. и многократно и яростно опровергалось сообществом палеонтологов. В 1966 г. датский геолог М. Г. Руттен, используя несколько старомодный стиль, который теперь навсегда исчез из научных журналов, писал следующее:

> «В верхнем каменноугольном периоде насекомые достигали метрового размера. Учитывая их примитивный способ дыхания посредством трахеи через внешний скелет, пожалуй, они могли бы существовать только в атмосфере с высоким уровнем O_2. Будучи геологом, автор весьма удовлетворен этой линией доказательств, чего нельзя сказать о других геологах. И у нас нет способов, чтобы убедить оппонентов».

Механизм полета насекомых чрезвычайно сложен. Знаменитая, но выдуманная история 1930-х гг. рассказывает об одном швейцарском ученом, специалисте в области аэродинамики, который на основании расчетов доказал, что шмели не могут летать (на самом деле он доказал, что шмели не могут планировать, что правда). Однако не будем презрительно посмеиваться – с тех пор наши знания расширились весьма незначительно. В подробном обзоре о полете стрекоз, опубликованном в 1998 г., Дж. М. Уэйклинг и К. П. Эллингтон заключили, что наше представление об аэродинамике полета стрекозы ограничено недостаточным пониманием взаимодействия между двумя парами крыльев, и признали, что мы не можем создать достоверную модель ее полета. Ввиду такого значительного недостатка информации вряд ли можно прийти к надежным выводам относительно состава древней атмосферы только на основании теоретических расчетов механики полета.

Однако идея о том, что гигантским насекомым для полета требовалась более плотная, насыщенная кислородом атмосфера, так никогда и не была опровергнута. Мы увидим, что там, где не сработала теория, может сработать эмпирический подход. Есть и другие признаки колебаний уровня кислорода в современную эпоху (см. рис. 1). Геологические данные недвусмысленным образом указывают на то, что в океанах на больших глубинах содержалось мало растворенного кислорода, по крайней мере какой-то недолгий отрезок времени, соответствующий массовому вымиранию животных в конце пермского периода 250 млн лет назад. Причиной этого, скорее всего, стало падение уровня

кислорода в атмосфере. Напротив, если принять во внимание закон сохранения массы (см. глава 3), приходится заключить, что гигантские залежи угля (представляющие собой главным образом органическое вещество, захороненное на протяжении каменноугольного и начала пермского периода) практически наверняка указывают на рост концентрации кислорода. Вопрос заключается в величине этого эффекта[24].

Основная трудность в определении состава воздуха в тот или иной период заключается в дискриминации причинных и тривиальных факторов. Ранние модели эволюции атмосферы показывали, что уровень кислорода на протяжении истории Земли колебался практически от нуля до современных значений. Эти исследования показали наше полное непонимание механизмов, контролирующих содержание кислорода в атмосфере. Трудности моделирования эволюции атмосферы могут объясняться ошибочностью исходных предпосылок: изменения в действительности происходили совсем не в то время, что мы предполагали. Но, прежде чем сказать, что мы сами создали себе проблему, следует отметить, что такая же сложность возникает и при создании стационарных моделей, в которых концентрацию кислорода считают постоянной. Мы не знаем, за счет чего в воздухе поддерживается постоянная концентрация кислорода, тогда как другие условия меняются.

Что, к примеру, происходит при пожарах? Поскольку при горении потребляется кислород, считается, что пожары ограничивают накопление кислорода в атмосфере. Без вмешательства человека источником огня в природе обычно являются разряды молнии. В современных условиях в большинстве случаев разряды молнии не приводят к пожарам из-за влажной растительности, особенно если грозы сопровождаются проливными дождями. Но, как нам говорят, органическое вещество легко загорается на воздухе при содержании кислорода выше 25%, значит, при таких условиях молния может стать причиной пожара даже в дождевых лесах. Чем выше содержание кислорода, тем больше вероятность возгорания, а распространяющийся огонь потребляет кислород. Если содержание кислорода достигает очень высокого уровня, пожары восстанавливают баланс.

Этот простой сценарий обычно не вызывает возражений, однако, на самом деле, он вводит в заблуждение. Баланс восстановится только в том случае, если леса при пожаре *испаряются* (как мы «испаряем» еду, сжигая ее в процессе дыхания для получения энергии, в результате чего в воздух выделяются углекислый газ и пары воды). Каждый, кто видел лес после пожара, знает, что под действием огня образуется большое количество древесного угля, но древесный уголь практически не разрушается живыми организмами, включая бактерий. Углерод в такой форме сохраняется в земле в неизменном виде.

Мы уже поняли, что кислород может накапливаться в воздухе только при нарушении баланса между его выделением за счет фотосинтеза и потреблением за счет дыхания и окисления минералов и вулканических газов. Постоянное захоронение органического вещества является основной причиной нарушения этого баланса, поскольку предотвращает потребление кислорода в процессе дыхания. Захороненный углерод не окисляется до углекислого газа, и кислород

---

[24] Руттен приводит старый довод: поскольку в основном фотосинтез осуществляет океанический планктон, мы не можем сказать, действительно ли флора каменноугольного периода производила измеряемое количество дополнительного кислорода. Но этот аргумент ошибочен. Нужно учитывать не абсолютную продуктивность, а количество *захороненного органического материала* . Полное разложение планктона означает, что в море захоронено меньше углерода, чем на суше, поскольку наземные растения разлагаются хуже.

остается в воздухе. Поскольку древесный уголь, скорее всего, остается в земле в неизменном виде в отличие от другого растительного материала, суммарным результатом лесных пожаров является усиление захоронения углерода и, следовательно, повышение концентрации кислорода в атмосфере. Это, в свою очередь, дополнительно повышает вероятность пожаров и приводит к такому значительному накоплению кислорода, что вся жизнь на суше погибает. И только тогда, когда на суше полностью прекращается синтез органических веществ и фотосинтез, уровень кислорода начинает медленно снижаться за счет реакций с вулканическими газами и с минеральными веществами, высвобождающимися в процессе эрозии. Если споры переживают эту катастрофу, жизнь может возродиться вновь, но в таком случае цикл огня и воскрешения будет повторяться бесконечно. Так что огонь в очень слабой степени контролирует содержание кислорода в атмосфере.

Этот сценарий катастроф хорошо знаком ученым, пытающимся моделировать изменения состава атмосферы, но при создании моделей с более тонкой формой отрицательной обратной связи тоже возникают сложности. В конце 1970-х гг. Эндрю Уотсон, Лавлок и Маргулис в рамках гипотезы Геи предложили модель, в которой предполагалось, что уровень кислорода может стабилизироваться за счет производимого бактериями метана.

Бактерии, выделяющие метан (метаногены), живут в болотах с очень низкой концентрацией кислорода и не переносят ее повышения. Они получают энергию, расщепляя продукты распада органических соединений, и при этом выделяют газообразный метан. Это далеко не тривиальный процесс. По оценкам Лавлока, ежегодно бактерии выпускают в воздух примерно 400 млн тонн метана (промышленное загрязнение воздуха, сельское хозяйство и мусорные свалки лишь удваивают эту цифры, внося вклад в глобальное потепление). В соответствии с теорией активизация захоронения органических веществ в болотах, сопровождающаяся повышением уровня кислорода в атмосфере, вызывает рост новых колоний метаногенов на детрите и выделение дополнительного количества метана. Болотный газ в течение нескольких лет взаимодействует с кислородом с образованием CO_2, вновь уменьшая содержание кислорода в воздухе. Напротив, снижение скорости захоронения приводит к сокращению популяции метаногенных бактерий и ослаблению выделения метана; в результате уровень кислорода в воздухе повышается.

Теоретически эта циклическая система с отрицательной обратной связью может препятствовать значительным флуктуациям концентрации кислорода. Но дело в том, что данная теория предсказывает примерно *постоянную* скорость захоронения углерода, поскольку бактерии регулируют содержание кислорода путем расщепления органического вещества, которое в противном случае откладывалось бы в земле. Но геологические данные показывают, что эта скорость менялась в разные периоды времени. Очевидно, что большое количество угля, образовавшегося во время каменноугольного периода и в начале пермского периода, получено из органического материала, не расщепленного метаногенными бактериями. Из этого следует, что иногда цикл метана не справляется с регуляцией содержания кислорода в атмосфере[25].

[25] Возможно, на скорость захоронения углерода влияет доступность и других питательных веществ, таких как фосфаты. Однако отношение количества фосфора к количеству углерода в наземных растениях гораздо ниже, чем в морских водорослях и в планктоне, то есть на суше захоранивается больше углерода в пересчете на одно и то же количество фосфора. Таким образом, на суше доступность фосфата должна меньше влиять на скорость захоронения органических веществ, чем в море.

Более действенным биологическим механизмом регуляции концентрации кислорода является любопытное явление, заключающееся в подавлении роста и продуктивности растений. При некоторых обстоятельствах рост растений полностью прекращается. Речь идет о процессе *фотодыхания* , который, в отличие от обычного митохондриального дыхания растений, осуществляется только на свету. Предназначение этого процесса остается загадкой, а его суммарный результат сводится к потреблению растением кислорода и выделению углекислого газа. Фотодыхание осуществляется одновременно с дыханием (отсюда его название), но не сопровождается производством энергии. Кроме того, в отличие от обычного дыхания, фотодыхание конкурирует с фотосинтезом за использование фермента со звучным названием Рубиско (рибулозо-1,5-бисфосфат-карбоксилаза-оксигеназа). Из-за этой конкуренции снижается эффективность фотосинтеза и скорость роста растений.

В процессе фотосинтеза Рубиско связывает углекислый газ и включает его в углеводы. Часто (и вполне оправданно) Рубиско называют самым важным в мире ферментом. Во всяком случае, если судить по массе, это самый распространенный на Земле фермент. Без него фотосинтез в современной форме существовать не может. А с Рубиско возникают другие проблемы. Он относится к разряду «неразборчивых» ферментов. Он практически с одинаковым сродством связывает и кислород, и углекислый газ. Когда Рубиско связывает свой «законный» субстрат, CO_2, растение использует углерод для созидательных целей, синтезируя сахара, жиры и белки. Но если фермент изменяет своему субстрату и связывает кислород, множество других ферментов начинают катализировать бессмысленную цепь биохимических реакций. Эта энергозатратная цепь реакций останавливает рост растения, как сомнительная репутация политика – его продвижение по ступеням власти.

Скорость фотодыхания увеличивается с ростом температуры и концентрации кислорода. Это означает, что в жарком климате и при обилии кислорода рост растений останавливается. Даже при нормальном содержании кислорода в воздухе в тропических зонах это бессмысленное растрачивание ресурсов может затормозить рост растений на 40%. Это явление сказывается на производительности сельского хозяйства, хотя негативный эффект в какой-то степени сглаживается благодаря большому количеству осадков, плодородию почв и продолжительности сельскохозяйственного сезона.

Несмотря на кажущуюся бессмысленность, фотодыхание – универсальный процесс, происходящий во всех растениях, хотя некоторые из них изобрели обходные пути, позволяющие снизить пагубные последствия[26]. По каким-то причинам эволюция сохранила этот механизм. Другими словами, он для чего-то нужен, иначе он бы исчез в жестокой борьбе за выживание. Это предположение подтверждается многочисленными неудачными попытками вывести растения, в которых механизм фотодыхания не реализуется. Часто целью подобных экспериментов было повышение урожайности сельскохозяйственных культур в развивающихся странах. Удивительно, но такие генетически модифицированные растения не могут жить в нормальных условиях и выживают только в атмосфере с высоким содержанием углекислого газа и низким содержанием кислорода.

[26] Негативный эффект фотодыхания в основном сказывается на так называемых С3-растениях, к которым относятся многие виды деревьев и кустарников. Травы в основном принадлежат к С4-типу и меньше страдают от негативных последствий фотодыхания благодаря обособлению аппарата фотосинтеза. Они захватывают углекислый газ, а затем направляют его в клеточный отдел, содержащий Рубиско. В таких условиях CO_2 выигрывает у O_2 борьбу за фермент.

По-видимому, фотодыхание в какой-то степени защищает растение от токсичного воздействия кислорода. Это объясняет, почему растения могут обойтись без фотодыхания при низком содержании кислорода в воздухе, но не в атмосфере с нормальной или повышенной его концентрацией. Для нас важно, что фотодыхание останавливает рост растений при высоком содержании кислорода в воздухе.

Фотодыхание настолько распространенный процесс, что оно вполне может быть одним из основных факторов, стабилизирующих содержание кислорода в атмосфере. Если уровень кислорода повышается, сразу возрастает интенсивность фотодыхания, что приводит к остановке роста растений. Низкорослые растения производят меньше кислорода, способствуя снижению концентрации кислорода до прежнего уровня. Интересно, что эта гипотеза не подразумевает постоянства скорости захоронения органического материала. Напротив. В принципе, скорость захоронения органических веществ связана со скоростью роста растений: нет роста – нет захоронения органического углерода, и наоборот. Однако остается эмпирический вопрос: может ли на самом деле фотодыхание определять концентрацию кислорода в воздухе и скорость захоронения органического материала?

Точного ответа мы пока не знаем, но данную гипотезу можно проверить экспериментальным путем. Результаты некоторых исследований показывают, что фотодыхание, безусловно, играет важную роль в поддержании постоянной концентрации кислорода в атмосфере, но одного этого механизма недостаточно. К такому выводу пришли Дэвид Бирлинг и его коллеги из Университета Шеффилда, опубликовавшие результаты исследований в журнале *Philosophical Transactions of the Royal Society* в 1998 г. Они измеряли скорость роста растений при различной концентрации кислорода в диапазоне от 21 до 35%. В среднем при 25 °С в среде с высоким содержанием кислорода растения росли на 18% медленнее, чем в обычной атмосфере, что подтверждало влияние кислорода на скорость роста растений. Однако величина эффекта для разных растений различалась: более древние группы растений держались гораздо лучше их современных родственников. Растения, появившиеся во время каменноугольного периода, такие как папоротники, гинкго и цикадовые (напоминающие пальму вечнозеленые растения, но не с орехами, а с шишками), менее чувствительны к повышению концентрации кислорода, чем их более молодые в эволюционном плане родственники – покрытосеменные (самая обширная группа современных растений, к которой относятся листопадные деревья и кусты, основные сельскохозяйственные культуры и все другие травянистые культуры и цветы). Кроме того, более древние растения, по-видимому, способны адаптироваться к новым условиям путем изменения структуры листьев. В частности, у них увеличивалось количество устьиц (пор в листьях, через которые осуществляется газообмен), что способствовало более активному накоплению углекислого газа в листьях.

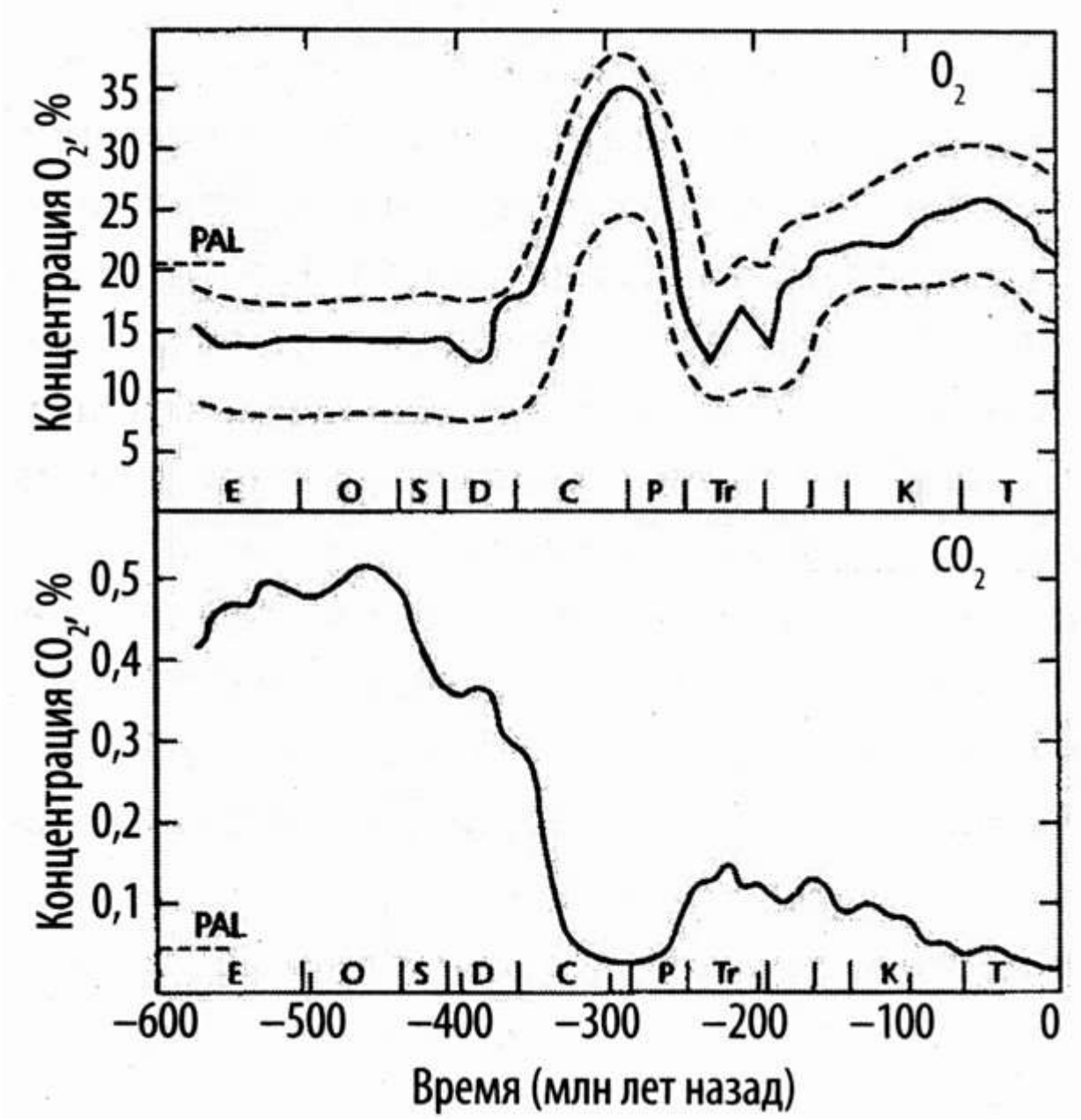


Рис. 5. **Изменения состава атмосферы на протяжении фанерозойского периода на основе модели Роберта Бернера. Концентрация кислорода (верхний график) достигла максимального значения около 35% в конце каменноугольного (C) и начале пермского периода (P), а затем снизилась до 15% в конце пермского периода. Второй пик концентрации кислорода (от 25 до 30%) пришелся на конец мелового периода (K). Затем в третичном периоде (T) произошло уменьшение до современного уровня. Концентрация углекислого газа (нижний график) снизилась от 0,5% в силурийском периоде (S) до 0,03% к концу каменноугольного периода. Воспроизводится с разрешения авторов из статьи Graham et al.**

Интересно, что при увеличении концентрации углекислого газа в воздухе в два раза (от 300 до 600 ppm) рост растений не замедлялся, а иногда и усиливался. Поскольку обычно содержание углекислого газа падает при повышении содержания кислорода, большинство геологов соглашаются с тем,

что уровень углекислого газа снизился с максимального значения 3000 ppm в девонском периоде (385 млн лет назад) до минимального значения 300 ppm в конце пермского периода (245 млн лет назад) (рис. 5). Таким образом, на протяжении каменноугольного периода содержание углекислого газа в атмосфере могло быть выше, чем сейчас. В целом группа Шеффилда пришла к выводу, что высокая концентрация кислорода в воздухе во время каменноугольного и в начале пермского периода могла привести лишь к замедлению роста растений в тропических регионах.

Вполне возможно, что активность метаногенных бактерий, наличие питательных веществ и фотодыхание корректируют уровень кислорода в нормальных условиях, но, скорее всего, они лишь притупляли значительные колебания уровня кислорода в конце каменноугольного и начале пермского периода, предсказанные на основании высокой скорости захоронения углерода. Пожалуй, пришло время подробнее обсудить события, происходившие на протяжении 70 млн лет – от 330 до 260 млн лет назад. В этот период, составляющий менее 2% истории Земли, образовалось 90% всех резервов ископаемого угля. Это означает, что скорость захоронения углерода в этот период была в 600 раз выше, чем в другие геологические эпохи. Конечно, бóльшая часть органического материала не превратилась в уголь (см. главу 2), но системный анализ органической составляющей осадочных пород во всем мире подтверждает, что общее количество органического материала, захороненного во время каменноугольного и в начале пермского периода, намного больше, чем в любую другую эпоху, включая современность[27].

Уникальные события обычно лучше всего объясняются необычным стечением обстоятельств. Наиболее правдоподобное объяснение высокой скорости захоронения углерода на протяжении каменноугольного и в начале мелового периода заключается в совпадении геологических, климатических и биологических факторов. Важнейшую роль, вероятно, сыграли два фактора. Во-первых, незадолго до рассматриваемого нами периода образовался единый низколежащий суперконтинент Пангея. Обширные поймы с влажным климатом создали оптимальную среду для возникновения угольных болот. Во-вторых, появление крупных древесных растений – первых деревьев – около 375 млн лет назад способствовало распространению растительности на возвышенностях, в болотах и на побережьях. Структурный каркас древесных растений состоит из лигнина. Даже современные бактерии с трудом перерабатывают лигнин, но во время каменноугольного и пермского периодов древесные растения наверняка производили намного больше лигнина, чем могли расщепить бактерии.

Таким образом, высокая скорость образования угля во время каменноугольного и пермского периодов объясняется очень большой разницей между скоростями синтеза и расщепления лигнина, а также практически идеальными условиями сохранения органического материала. Мы не знаем механизма, который мог бы остановить рост концентрации кислорода в таких условиях, так что нам остается заключить, что уровень кислорода в это время должен был увеличиваться и, возможно, весьма существенно. Как и М. Г.

[27] Кроме захоронения органических соединений углерода, нас также интересует захоронение пирита («золота дураков»). Сероводород, выделяемый сульфатредуцирующими бактериями, либо взаимодействует с кислородом с образованием сульфатов, либо, если кислорода нет, может реагировать с растворенным железом, образуя пирит. В последнем случае тот кислород, который мог израсходоваться в реакции с сероводородом, остается в атмосфере. Таким образом, одновременное активное захоронение углерода и пирита способствует росту концентрации кислорода в воздухе.

Руттена, меня вполне удовлетворяет такая линия рассуждений, но остается открытым вопрос, как сильно выросла концентрация кислорода.

Баланс фотосинтеза таков, что при захоронении определенного количества органического углерода в воздухе сохраняется фиксированное количество кислорода (глава 2). В принципе, чтобы рассчитать содержание кислорода в воздухе, нам нужно знать только количество захороненной в прошлом органической материи. Из этой величины нужно вычесть количество захороненного вещества, которое впоследствии подверглось эрозии и вернулось в атмосферу в виде углекислого газа. При расчете баланса мы не делаем различия между углеродом, вернувшимся в атмосферу в результате эрозии, и углеродом, окисленным для получения энергии и немедленно вернувшимся в воздух в виде углекислого газа. Однако важно иметь в виду разницу скоростей этих процессов. Уголь, который сейчас добывают и сжигают, сформировался во время каменноугольного периода и 300 млн лет пролежал в земле, и его захоронение способствовало росту концентрации кислорода в атмосфере в то время (а его сжигание помогает снижению содержания кислорода сегодня – хотя всего на 2 ppm в год при базовом уровне 210 000 ppm).

Возможно, вам покажется, что оценить скорость захоронения углерода и скорость эрозии в отдаленном прошлом – задача невыполнимая, однако геохимик Роберт Бернер из Йельского университета и его бывший аспирант Дональд Кенфилд с помощью некоторых приближений смогли определить несколько важных параметров. Они считают, что, поскольку основная масса органического вещества откладывается в виде угольных пластов, наносных отложений в устьях рек и на континентальном шельфе, мы можем не учитывать процесс образования горных пород в глубинах океана. Таким образом, задача формулируется прямо и скучно: нужно определить состав различных континентальных осадочных пород, что делается с помощью любой подробной геологической карты. Содержание органического вещества в этих породах можно измерить напрямую. Труднее всего рассчитать скорость эрозии. Если предположить, что старые породы полностью уничтожены в результате эрозии и метаморфизма, тогда выходит, что более молодые породы, расположенные ближе к поверхности, с большей вероятностью подвергаются эрозии сейчас. Кроме того, необходимо учесть локализацию исходного захоронения: это могла быть местность с хорошим потенциалом для сохранения материала, как в угольных болотах (многочисленных в каменноугольном периоде) или зоны с высокой скоростью эрозии типа наносных равнин (более распространенных в пермском периоде).

Оценивая скорость захоронения углерода и эрозии горных пород, Бернер и Кенфилд рассчитали вероятные изменения концентрации кислорода в атмосфере за последние 600 млн лет. Получившийся график вызвал бурную реакцию в среде геологов. Выходило, что уровень кислорода в каменноугольном и в начале пермского периода вырос до 35%, а к концу пермского периода упал до 15%, вызвав невиданное ранее массовое вымирание живых организмов. Позднее, во время мелового периода (конец эпохи динозавров), уровень кислорода вновь увеличился, достигнув 25 – 30% (см. рис. 5).

Логика этих рассуждений кажется неоспоримой, но большинство людей с недоверием воспринимают результаты, которые противоречат интуиции. Может быть, именно поэтому выводы о состоянии атмосферы, полученные с помощью компьютерного моделирования, не принимаются научным сообществом. Многие ученые не доверяют математическим моделям и философским рассуждениям, не подкрепленным эмпирическими наблюдениями (гуру в области эволюционной

биологии Джон Мейнард Смит называл такую науку «наукой без фактов»). Знаменитый пример бессмысленной логики – задача древнегреческого философа Зенона Элейского, которая столетиями мучила логиков, но не представляла никакой проблемы для математиков. Зенон заявил, что движение невозможно, поскольку, чтобы сделать шаг, сначала нужно преодолеть расстояние в полшага, потом преодолеть половину оставшегося расстояния, потом еще половину, и так до бесконечности. Как экспоненциальная кривая никогда не достигнет бесконечности, так и бесконечное число половинных шагов не приведет к целому шагу. Хотя модель Бернера и Кенфилда не в такой степени противоречит интуиции, как парадокс Зенона, а расчеты выполнены на основе экспериментальных данных, их выводы настолько невероятны, что возникает подозрение, будто какой-то очень важный фактор остался неучтенным.

Единственный очевидный способ подтвердить или отклонить гипотезу о том, что уровень кислорода в атмосфере когда-то повышался до 35%, заключается в прямом измерении. Где бы взять мешочек древнего воздуха, чудесным образом сохранившийся на протяжении нескольких сотен миллионов лет? Идея кажется безумной, но полярные исследователи уже на протяжении многих лет занимаются анализом кернов арктического и антарктического льда, чтобы прочесть сохранившиеся летописи климатических изменений. Эти исследования помогли нам очень многое узнать о скорости и величине климатических изменений в далеком прошлом, а также о степени промышленного загрязнения атмосферы во времена древних римлян и позднее. К сожалению, анализ кернов льда позволяет нам отправиться в прошлое лишь на 200 тыс. лет[28]. А это всего лишь 0,0007% интересующего нас пути.

Ситуация казалась безнадежной, но в середине 1980-х гг. у геолога Гари Лэндиса из Геологической службы США в Денвере родилась блестящая идея. Янтарь может содержать мельчайшие пузырьки воздуха, который когда-то растворился в древесной смоле. У Лэндиса было подходящее оборудование – квадрупольный масс-спектрометр, недавно сконструированный специалистами Геологической службы для качественного и количественного анализа газов в мельчайших образцах. Этот инструмент настолько чувствителен, что позволяет детектировать газы в концентрации порядка 8 частей на миллиард, причем действует он так быстро, что успевает проанализировать газ, который за сотые доли секунды высвобождается из микроскопических пузырьков с диаметром порядка сотой доли миллиметра (10 мкм).

Изделия из янтаря, в которых застыли насекомые или споры растений, очень высоко ценились со времен неолита. Торговля янтарем в Балтийском регионе процветала уже 5000 лет назад. Янтарь формировался, начиная от каменноугольного периода (300 млн лет назад) и заканчивая эпохой последнего серьезного оледенения (плейстоцен). Таким образом, многие застывшие в янтаре насекомые действительно очень древние. О ценности янтаря в качестве «капсулы времени» заговорили в связи с гипотезой о во:сложности сохранения генов динозавров в желудках застывших в янтаре кровососущих насекомых. Эта идея получила известность благодаря роману Майкла Крайтона «Парк юрского периода». Хотя идея казалась сомнительной, она все же привлекла внимание ученых, и в результате из насекомых, заключенных в янтарь мелового периода (140 млн лет назад), действительно удалось выделить ДНК. Если в янтаре сохранилась хрупкая молекула ДНК, может быть, сохранился и воздух?

---

[28] На сегодняшний день старейший вырубленный ледяной керн имеет возраст 800 тыс. лет. – *Примеч. пер.*

Объединив усилия с Робертом Бернером, Лэндис использовал свой масс-спектрометр для анализа газового состава пузырьков воздуха в янтаре, механически измельчая янтарь в вакууме. Чтобы выстроить хронологическую последовательность, Бернер и Лэндис сгруппировали образцы янтаря в соответствии со временем их происхождения, начиная от мелового периода (140 млн лет назад) и до наших дней. Безусловно, существовала опасность, что с разными типами янтаря получатся разные значения, просто по той причине, что это *разный янтарь* . Чтобы исключить вклад локальных факторов, Бернер и Лэндис работали с образцами из самых разных источников – от Балтийского моря до Доминиканской республики и от открытых пляжей до подземных пластов.

Результаты были опубликованы в журнале *Science* в марте 1988 г. и немедленно вызвали бурную реакцию научной общественности. Выходило, что уровень кислорода в меловом периоде был выше 30% и снизился до современного показателя 21% примерно 65 млн лет назад, что настолько точно соответствовало предполагаемому времени исчезновения динозавров, что не могло быть простым совпадением. Авторы задумались над тем, не требовался ли гигантским динозаврам, как и гигантским стрекозам, дополнительный кислород, и в современной атмосфере они не выжили. К августу 1988 г. раздел писем в журнале *Science* был переполнен подробными техническими опровержениями этой идеи.

Опубликовать письмо в редакцию – один из лучших способов продемонстрировать свою эрудицию, и в хорошие времена ведущие научные журналы могли таким образом отразить мнение ученых по самым разным вопросам. Никакой другой способ обмена мнениями не может вернее наставить заблуждающегося автора на путь истины или привлечь заинтересованного читателя. Результаты, полученные при изучении янтаря, были подвергнуты самому скрупулезному анализу со всех возможных точек зрения – с привлечением констант диффузии и растворимости газов, а также химии полимеров и геометрических свойств пузырьков газа под давлением. Например, Курт Бек из нью-йоркской Лаборатории по исследованию янтаря писал о методах, с помощью которых римляне возвращали прозрачность молочному (костяному) янтарю. Костяной янтарь непрозрачен из-за мельчайших пузырьков воздуха, но его можно сделать прозрачным, а также окрасить путем нагревания в растительном масле. Кажется, римляне использовали для этого жир молочных поросят, а немецкий авторитет XIX в. Дамс советовал применять рапсовое масло. Суть в том, что пузырьки воздуха заполнялись маслом, имеющим такой же показатель преломления, как янтарь. Если масло может заполнять янтарную матрицу, значит, пузырьки не изолированы от окружающей среды, и между ними и внешней средой происходит газообмен, так что состав воздуха в пузырьках не может точно отражать состав воздуха в момент образования янтаря.

Общее мнение, которое сохраняется и теперь, сводилось к тому, что заключенный в янтаре воздух не мог быть древним, а результаты Бернера и Лэндиса объясняются неправильной постановкой эксперимента. Хотя Лэндис утверждает, что он опроверг заявления всех своих критиков в следующей серии опытов, новые результаты еще не опубликованы в полном объеме и поэтому не обсуждаются геологическим сообществом. Бернер искренне признаёт, что в их предварительных результатах были огрехи и что Лэндису пока не удалось убедить его в неправоте критиков.

В стремлении дисквалифицировать результаты, полученные в экспериментах с янтарем, один или два критика заявили, что *status quo*

восстановлен и что «прежние взгляды на палеонтологию, геологию и науку об атмосфере все еще сохраняются». Бернер и Лэндис отвечали, что «старые взгляды» вовсе не сохраняются, а пересматриваются вне зависимости от результатов экспериментов с янтарем. Этот обмен мнениями, как мне кажется, выражает основную суть проблемы и иллюстрирует природу научного поиска, который очень редко являет собой бесстрастный мыслительный процесс, называемый философами «научным методом». Большинство ученых защищают свои излюбленные идеи или гипотезы до тех пор, пока либо не докажут их, либо не дискредитируют в такой степени, что даже упрямые старые профессора признают их ошибочность. Обе стороны подготовились к борьбе, разделенные широкой полосой ничьей земли: сторонники теории неизменной атмосферы против приверженцев теории колебаний концентрации кислорода. Отчасти эта ситуация напоминала противостояние в физике между сторонниками стационарной Вселенной и адептами идеи Большого взрыва. Очевидно, модель Бернера и Кенфилда кого-то убедила, а кого-то нет, и только новые данные позволят выйти из этого тупика. Если древний воздух не сохранился в янтаре, трудно придумать, где еще он мог сохраниться. Есть ли другой способ подтвердить результаты?

Да, такой способ есть, но и он связан с некоторыми сложностями. Как мы уже обсуждали в главах 3 и 4, для оценки содержания кислорода в атмосфере можно использовать изотопные подписи углерода. Методология в данном случае фактически противоположна методологии прямого определения захороненного углерода, и проблема как раз заключается в том, чтобы удостовериться в корреляции между двумя методами.

Изотопный метод основан на том, что живые организмы предпочитают более легкий изотоп углерода ^{12}C, поэтому органическое вещество обогащается этим изотопом. При захоронении органического вещества в земле оказывается больше ^{12}C, а в воздухе соответственно остается больше ^{13}C (в виде CO_2). Углекислый газ из воздуха свободно обменивается с карбонатами в океанской воде, болотах, озерах и реках – все в мире взаимосвязано. В мелких морях растворенные карбонаты могут выпадать в осадок, образуя морской известняк. Поскольку между карбонатами в морях и болотах и углекислым газом в воздухе существует равновесие, периоды активного захоронения органического углерода на суше соответствуют выраженным подписям ^{13}C в морских известняках. Эти данные можно экстраполировать в прошлое и рассчитать, сколько органического углерода было захоронено в тот или иной период[29]. Преимущество изотопного метода заключается в том, что с его помощью можно воссоздать картину захоронения органического углерода на основании изменений, происходящих в океанах. Это позволяет оценить общую (*глобальную*) скорость захоронения органических веществ, поскольку под действием течений и приливов карбонаты распределяются в объеме океана приблизительно

[29] Такой же подход применим к анализу активности сульфатредуцирующих бактерий, которые умеют различать изотопы ^{32}S и ^{34}S. Захоронение пиритов в результате деятельности сульфатредуцирующих бактерий способствует повышению концентрации кислорода в воздухе, поскольку органическое вещество, используемое бактериями в качестве источника углерода, окисляется не полностью. Заметные подписи ^{34}S в сульфатных эвапоритах (продуктах испарения воды), таких как гипс, соответствуют высокой скорости захоронения ^{32}S в составе пиритов. В описанных в тексте экспериментах наверняка учитывались изотопные подписи серы, но я не могу останавливаться на этом подробнее, так как рискую потерять оставшихся читателей. Бернер подробно и доступно обсуждает этот вопрос в своих работах, так что всем, кто хочет знать больше, я советую обратиться к его статьям, процитированным в списке литературы.

равномерно.

Анализ изотопов углерода однозначно показывает, что скорость захоронения органических веществ в различные геологические эпохи различалась весьма существенно и достигала максимума во времена каменноугольного и раннего пермского периодов. Сложность опять заключается в том, чтобы ограничить предсказанные изменения какими-то разумными рамками. Изотопный анализ показывает, что содержание кислорода в атмосфере чрезвычайно сильно зависит даже от незначительных колебаний скорости захоронения органики. Мы уже отмечали в главе 2, что количество захороненного органического материала превосходит органическое содержимое всей живой материи – примерно в 26 тыс. раз, по данным Роберта Бернера. Это означает, что совсем небольшие колебания расчетной скорости захоронения (на основании изотопного анализа) на протяжении миллионов лет могут приводить к чрезвычайно сильным вариациям расчетного содержания кислорода, порой несовместимого с жизнью. Должен существовать какой-то механизм, ограничивающий эти вариации. Беда в том, что мы его не знаем.

Безуспешно протестировав множество вариантов своей модели, Бернер наконец ухватился за идею, которую можно было проверить экспериментальным путем. А что, если степень предпочтения живыми системами изотопа ^{12}C зависит от уровня кислорода? Другими словами, не меняется ли степень обогащения органического вещества изотопом ^{12}C в зависимости от концентрации кислорода в воздухе? Когда мы измеряем количество захороненного углерода, мы считаем, что фиксированная часть углерода была захоронена в виде ^{12}C. И если мы обнаруживаем в захороненной органике больше ^{12}C (или больше ^{13}C в известняке), мы объясняем это повышением скорости захоронения. Однако это может означать, что в захороненном органическом веществе увеличилась *доля* ^{12}C. И если это так, общее количество захороненного углерода могло остаться прежним, просто в нем увеличилось содержание ^{12}C. Если мы применяем правило фиксированного соотношения изотопов, мы завышаем общее количество захороненного углерода. К такому результату может приводить любой механизм, *усиливающий* предпочтение растений к изотопу ^{12}C. Введение поправки снижает определяемое моделью количество захороненного углерода и, следовательно, нивелирует вариации концентрации кислорода. Другими словами, экстремальные флуктуации содержания кислорода в атмосфере, предсказанные с помощью традиционного изотопного анализа, можно сделать более реалистичными, учитывая избирательность растений по отношению к ^{12}C при разном содержании кислорода в атмосфере. Если предпочтительное использование изотопа ^{12}C по сравнению с изотопом ^{13}C сильнее выражено при высоком содержании кислорода и слабее при низком содержании кислорода, предсказанные флуктуации концентрации атмосферного кислорода сохраняются в разумных пределах.

Вы удовлетворены? Возможно, нет, однако теоретически знакомый нам с вами механизм фотодыхания может оказывать именно такое действие. Выделяющийся при фотодыхании углекислый газ либо выходит в воздух, либо вновь захватывается Рубиско и превращается в сахара, белки и жиры. Поскольку углекислый газ образуется из органического вещества, он уже обогащен изотопом ^{12}C. Получающееся из этого углекислого газа органическое вещество содержит еще больше легкого изотопа углерода. Мы обратили внимание на аналогичный эффект в главе 4 при обсуждении серных бактерий («дыхание в пластиковом пакете»). Скорость обогащения изотопом зависит от скорости фотодыхания, которая, как мы уже видели, растет с повышением концентрации

кислорода. Таким образом, теоретически высокий уровень содержания кислорода способствует избирательному использованию изотопа ^{12}C и вносит поправку в наши расчеты концентрации кислорода в воздухе. В теории, кажется, все логично, но что происходит на практике?

Бернер продолжил свои исследования совместно с Дэвидом Бирлингом и другими специалистами из Университета Шеффилда (Англия), а также из Гавайского университета. Они выбрали ряд фотосинтезирующих организмов из разных групп, включая покрытосеменные и цикадовые растения, а также морские одноклеточные водоросли, и выращивали их в лабораторных условиях в среде с разным содержанием кислорода. Результаты экспериментов были опубликованы в мартовском номере *Science* за 2000 г. и удивительным образом совпадали с тем, что предсказывала теория. Все исследованные организмы реагировали на повышение концентрации кислорода, становясь более избирательными по отношению к ^{12}C. Однако сильнее всех реагировали растения, эволюционировавшие во время каменноугольного и в начале пермского периода. Например, при концентрации кислорода 21% цикадовые растения оставляли в воздухе 17,9 части на тысячу изотопа ^{13}C, тогда как при концентрации кислорода 35% данный показатель достигал 21,1, что соответствует повышению содержания изотопа ^{12}C на 18%. При снижении числа устьиц в листьях «эффект пластикового пакета» усиливается. Если учесть эти поправки, выявляется отличная корреляция между двумя методами – методом прямых измерений захороненного органического материала (массовый баланс) и методом изотопного анализа. Оба способа измерений показывают, что уровень кислорода во время каменноугольного периода достигал 35%. Бернер наконец доказал свою правоту.

Эти результаты не подтверждают окончательно, что в каменноугольном и раннем пермском периоде воздух был насыщен кислородом, но они меняют расстановку сил: теперь доказывать свою правоту приходится тем, кто не верит в возможность подобных изменений. А пока этим вопросом заинтересовались специалисты в других областях науки. Многие аспекты проблемы можно проанализировать непосредственно путем изучения палеонтологических летописей или измерения физиологических характеристик, таких как параметры полета стрекозы в атмосфере с высоким содержанием кислорода. Однако мы по-прежнему не разобрались с парадоксом огня. Разве при столь высокой концентрации кислорода все вокруг немедленно не сгорит? Как удавалось избежать катастрофических лесных пожаров, о которых мы говорили выше?

Одна из особенностей современной науки заключается в невероятном объеме информации. Невозможно быть в курсе всех последних достижений даже в какой-то конкретной области исследований и при этом работать в лаборатории или лечить больных. Обычно ученые досконально разбираются в том, чем занимаются непосредственно, например в популяционной генетике, и в целом представляют себе ситуацию в смежных областях, таких как молекулярная биология. Но в более отдаленных сферах научной деятельности ученые, как и все другие люди, вынуждены многое принимать на веру. Пример с пожарами позволяет оценить, насколько какая-либо идея может закрепиться в общественном мнении, не подвергаясь никакой экспериментальной проверке.

В 1970-х гг. Лавлок и Уотсон заявили, что «при содержании кислорода выше 25% лишь небольшая часть нашей современной наземной растительности устоит перед повсеместными пожарами, которые уничтожат и тропические дождевые леса, и арктическую тундру», и что даже влажная растительность «скорее всего, будет гореть... так как огонь может возникнуть даже под

проливным дождем». Когда мы соглашаемся с такими смелыми заявлениями, мы считаем, что они основаны на каких-то экспериментальных подтверждениях, давно признанных как очевидный факт. По крайней мере я думал именно так, пока не занялся поисками таких экспериментальных подтверждений. Работа на эту тему действительно была написана: аспирант Лавлока Эндрю Уотсон в 1978 г. защитил диссертацию, посвященную детальному анализу горения в среде с разным содержанием кислорода. К сожалению, некоторые сделанные им выводы не подкреплялись экспериментальными результатами.

Уотсон в основном работал с полосками бумаги, что позволяло контролировать условия эксперимента и сравнивать подобное с подобным. Он увлажнял бумагу до определенной степени, а затем поджигал. Он провел сотни таких экспериментов при разной степени влажности и содержании кислорода и построил графики вероятности возгорания под действием электрического разряда, скорости распространения огня и объема воды, необходимого для тушения пожара. Его результаты подтверждали наше интуитивное представление о том, что высокое содержание кислорода в воздухе усиливает горение и нивелирует влияние влажности.

В его результатах нет никакой ошибки. Но дело в том (и сам Уотсон это признает), что ответил он не на те вопросы. Бумага – плохая модель биосферы, как знает каждый, кто разжигал огонь с помощью газеты. Как мы уже отмечали в главе 4, при изготовлении бумаги из целлюлозной пульпы удаляют бóльшую часть лигнина, что значительно повышает горючесть материала. Лигнин же почти не горит – он медленно тлеет. Деревья с высоким содержанием лигнина в коре сравнительно устойчивы к действию огня. Кроме того, бумага не удерживает воду за счет осмоса, как это делают живые клетки. Поэтому содержание влаги в тонких растительных тканях, таких как листья, значительно выше, чем в бумаге такой же толщины. Уотсон определял воспламеняемость бумаги вплоть до влажности 80% насыщения, тогда как некоторые листья способны удерживать такое количество воды, которое эквивалентно 300% насыщения. При высоком риске возгорания растения часто содержат огнеупорные вещества, такие как кремний. Например, в некоторых видах соломы удивительно много кремния, что мешает сжигать сельскохозяйственные отходы. Домохозяйки прекрасно это знают: во время Второй мировой войны на оконные шторы часто наносили силикатную краску, поскольку она замедляла распространение пожара при бомбардировках.

Из всего сказанного следует неожиданный вывод: мы не знаем, в какой степени атмосферный кислород влияет на скорость распространения огня в реальных экосистемах. Я понимаю, что смесь старых консервных банок с влажной органикой взрывается при высоком содержании кислорода, как в современной атмосфере, но на основании опубликованных данных нельзя понять, действительно ли пожары могли быть неразрешимой проблемой в гипотетической атмосфере каменноугольного периода. Учитывая катастрофические последствия современных лесных пожаров, трудно предположить, что высокое содержание кислорода в прошлом не угрожало всей растительности планеты, но следует учитывать два других фактора. Во-первых, источником большинства современных пожаров является человеческая деятельность – случайная или преднамеренная. Пожаров было бы намного меньше, если бы они возникали только в результате вспышки молнии. Если в прошлом угроза пожара была выше, этот дополнительный риск уравновешивался значительно меньшим числом источников огня, и пожаров, скорее всего, было не больше, чем теперь. Во-вторых, растения обладают удивительной способностью адаптироваться к регулярным опустошительным

пожарам.

Наши знания об адаптации современных растений к огню позволяют заняться поиском аналогичных адаптаций в ископаемых образцах каменноугольного и раннего пермского периода. Этому вопросу был посвящен замечательный обзор, опубликованный в 1989 г. Дженнифер Робинсон, тогда работавшей в Университете Пенсильвании. Она утверждала, что высокое содержание кислорода в атмосфере во время каменноугольного периода могло привести к адаптации к огню, что должно было отразиться в палеонтологических образцах. Если же таких следов не найдено, это может опровергать предположение о повышении концентрации кислорода. Далее Робинсон утверждала, что, хотя адаптация растений к огню не доказывает высокого содержания кислорода в воздухе, более веским аргументом было бы наличие адаптаций даже у болотных растений каменноугольного периода. Это действительно любопытно. Большинство современных болотных растений не должны адаптироваться к огню, поскольку вероятность возникновения пожаров в заболоченной местности при современном уровне кислорода в атмосфере практически равна нулю.

Робинсон пришла к предварительному заключению, что болотные растения каменноугольного периода действительно адаптировались к огню. Я говорю «предварительному», поскольку интерпретировать результаты достаточно сложно. Например, листья суккулентов замедляют распространение огня, но могут быть адаптацией к уровню влажности или просто отражением биоразнообразия. Глубокие клубни (как у картофеля) способны запасать достаточно энергии для регенерации растения после пожара, но также могут быть результатом глубокого залегания почвы. Еще сложнее интерпретировать морфологические адаптации исчезнувших растений. Но, несмотря на все эти сложности, палеонтологические доказательства подтверждают идею адаптации к огню. Большинство крупных растений того времени имели глубоко расположенные клубни, толстую кору с высоким содержанием лигнина, листья суккулентного типа и ветви, расположенные высоко над землей – вне досягаемости для огня, распространяющегося по подлеску. Кроме того, существовало мало вьющихся растений, которые могли бы способствовать распространению огня на кроны деревьев.

Гигантские плауны – доминирующий вид деревьев в болотах каменноугольного периода – по виду напоминают пальмы, хотя они не родственники. Их толстая кора с чудесным геометрическим рисунком и высоким содержанием лигнина очень хорошо сохранилась (из этой коры изготовлено нескольких декоративных колонн в Музее естественной истории в Лондоне). Мы не знаем, адаптировались ли гигантские плауны к пожарам, но сжечь их действительно было непросто. Дошедшие до нас более мелкие представители той эпохи, такие как папоротники и хвощи, не выглядят защищенными от огня, но они очень плохо горят из-за высокого содержания огнеупорных веществ. Как пишет Робинсон, «современный хвощ практически не горит (личное наблюдение), возможно, из-за высокого содержания двуокиси кремния». Я представляю себе Робинсон – неудовлетворенного пиромана, топающего ногой от разочарования: хвощ не горит! Из страстей такого рода и возникает истинная наука.

Другие данные, в частности обилие и свойства ископаемого древесного угля, тоже указывают на периодические нашествия огня. Некоторые виды угля содержат более 15% по объему ископаемого древесного угля, что невероятно много, если учесть, что эти пласты формировались в болотах, которые в современных условиях практически никогда не горят. Ближайший современный

аналог болот каменноугольного периода – болота Индонезии и Малайзии, но там древесный столь почти не встречается. Это несоответствие заставляло многих ученых задуматься об ином происхождении ископаемого древесного угля: может быть, это другой тип угля, который образовался не в результате обжига? Однако в конце концов в 1966 г. Гивен, Биндер и Хилл показали, что древесный уголь сформировался при температуре порядка нескольких сотен градусов. Это действительно древесный столь, а не какой-то другой, образовавшийся под высоким давлением. Сегодня почти все геологи сходятся во мнении, что раньше в болотистой местности частенько бушевали пожары, однако продолжают спорить по поводу их причин. Пожары могли быть связаны с высоким содержанием кислорода в воздухе, но также могли отражать локальные изменения климата и частоту высыхания болот.

Пересмотр имеющихся палеонтологических доказательств в свете новых данных об изменении содержания кислорода в атмосфере позволяет расставить акценты по-другому. Уголь, образовавшийся в условиях предполагаемого высокого содержания кислорода, как в каменноугольном и меловом периодах, содержит вдвое больше древесного угля, чем уголь, сформировавшийся в периоды с низким содержанием кислорода, такие как эоцен (от 54 до 38 млн лет назад). А значит, при высоком содержании кислорода в воздухе пожары бушевали чаще, и связано это не только с климатом. Такой вывод напрашивается в результате анализа некоторых свойств древесного угля. Блеск древесного угля зависит от температуры обжига древесины. Уголь, произведенный при температуре выше 400 °C, блестит сильнее, чем тот, что получен при более низкой температуре. Интенсивность блеска можно очень точно определить методом отражательной спектроскопии. Анализ ископаемого древесного угля каменноугольного и мелового периодов показывает, что оба типа угля образовались при очень высокой температуре – практически наверняка выше 400 °C, возможно, даже при 600 °C, то есть при очень сильном пожаре. Температура огня при пожаре, конечно же, зависит от множества факторов, включая тип растительности (современные хвойные растения горят при гораздо более высокой температуре, чем лиственные), теплопроводность древесины и уровень грунтовых вод. Но одним из важнейших факторов все же является содержание кислорода в воздухе. Поэтому простейшим объяснением сильного блеска древесного угля каменноугольного и мелового периодов является высокая концентрация кислорода.

Катастрофическое завершение мелового периода тоже поддерживает идею о высоком содержании кислорода в воздухе. Исчезновение динозавров могло быть связано с лавиной пожаров. Гипотеза о том, что 65 млн лет назад на Землю упал гигантский метеорит, основана на анализе тонкого слоя обогащенных иридием горных пород, по времени относящихся к границе между меловым и третичным периодами (так называемая К/Т-граница). Эта тонкая прослойка породы обнаружена более чем в ста различных местах на планете. На Земле иридий встречается редко, гораздо реже золота, но его довольно часто находят в метеоритах[30]. В образцах, относящихся к К/Т-границе, соотношение иридия к

[30] Альтернативная гипотеза строится на том, что иридий в этих отложениях появился в результате сильнейших извержений вулканов в области Деканского плоскогорья (Индия). К катастрофическим пожарам могли привести оба явления, однако не очень понятно, как Деканские траппы могут объяснить происхождение кратера на дне отступивших морей на полуострове Юкатан (Мексика) и возникшую впоследствии «мегаволну» цунами.

золоту составляет 2:1, что близко к аналогичному соотношению в метеоритах. Наличие иридия в тонкой прослойке горных пород повсюду на Земле говорит о том, что при ударе метеорит рассыпался в пыль, которая сначала повисла в высоких слоях стратосферы, а потом осела на поверхности Земли.

В 1988 г. аспирантка Венди Уольбах и ее коллеги из Университета Чикаго опубликовали в журнале *Nature* статью о том, что в 12 образцах из США, Европы, Северной Африки и Новой Зеландии иридий был смешан с сажей. На основании идентичности изотопного состава угля Уольбах утверждала, что эта сажа – след единого пожара, возникшего в результате падения метеорита и распространившегося по всей Земле. Простые расчеты показывали, что в пламени этого пожара сгорело примерно 25% наземной биомассы. Можете себе представить заголовки статей того времени: «Динозавры испеклись в огне гигантского пожара!»

Результаты Уольбах нашли дальнейшее подтверждение. В 1994 г. Майкл Крюж и его коллеги из Университета Южного Иллинойса описали полосу ископаемого древесного угля трехметровой толщины в Эл-Мимбрал, на севере Мексики. На основании странного состава породы из наземных и морских отложений был сделан вывод, что наземные растения обуглились в процессе сильного пожара (возникшего в результате падения метеорита), а затем были смыты в воду огромной волной цунами («мегаволной»), вызванной попаданием метеорита в мелкое тропическое море. Такая интерпретация событий не является однозначной, но доказательства гигантского пожара кажутся бесспорными.

Если подобный пожар действительно имел место, богатая кислородом атмосфера могла способствовать исчезновению динозавров. Ведь на Землю падали и другие крупные метеориты, но они не вызывали массовой гибели всего живого. Например, 15 млн лет назад на территории современной Германии в результате падения метеорита возник кратер Райс. Удар был так силен, что гигантские булыжники разлетелись на расстояние до 95 км – в Швейцарию и в Чехию, а капли расплавленной породы оказались за сотни километров от места падения, но при этом не пострадала даже местная популяция млекопитающих. От падения метеоритов в Монтагнайс и Чесапик-Бей остались кратеры диаметром 45 и 90 км, но никакого массового вымирания видов тоже не произошло. Вполне вероятно, что для взрыва требуется дополнительный кислород.

Итак, две независимые экспериментальные модели (массовый баланс и изотопные подписи) подтверждают, что уровень кислорода в атмосфере во время каменноугольного и раннего пермского периода поднимался до отметки 35%. Древнейшие растения выдерживают высокую концентрацию кислорода и продолжают расти. В подобных условиях вероятность пожаров повышается, но даже в сухую погоду зеленому покрову Земли не грозит уничтожение. Дженнифер Робинсон также подметила, что современной аналогией может быть истонченная и местами поврежденная поверхность военных полигонов в регионах с сезонными засухами. Болота защищают от пожара, но даже болотные растения древности имеют морфологические признаки адаптации к огню, включая толстую кору с высоким содержанием лигнина, глубокие клубни и высокую крону. Некоторые хвощи и папоротники, дошедшие до нашего времени, отличаются высоким содержанием огнеупорных компонентов, таких как силикат. По-видимому, в ту пору частенько случались обширные пожары, что подтверждается обилием ископаемого древесного угля, который, скорее всего, образовался при высокой температуре, характерной для горения в богатой кислородом атмосфере. По некоторым данным, меловой период закончился

катастрофическим пожаром. В целом этой информации достаточно, чтобы заставить ученых вернуться к старому вопросу о гигантизме насекомых. Связано ли это явление с высоким содержанием кислорода в воздухе?

В начале главы я процитировал слова датского геолога М. Г. Руттена. Он утверждал, что примитивные органы дыхания насекомых могут ограничивать их размер и эффективность полета. Воздух попадает в тело насекомого через тонкие трубочки (трахеи), которые открываются наружу прямо через поры внешнего скелета, а внутри разветвляются, доставляя воздух к каждой клетке тела. Идея Руттена заключается в том, что размер летающего насекомого ограничен диффузией кислорода в трахеях. При увеличении размера тела кислород должен преодолевать более значительное расстояние, так что полет становится менее вероятным. Эффективный верхний предел пассивной диффузии в столбике пробирки при современном содержании кислорода в воздухе составляет около 5 мм. По данным физиолога Роберта Дадли из Университета Техаса, повышение содержания кислорода в атмосфере до 35% увеличивает скорость диффузии кислорода примерно на 67%. Другими словами, при повышенном содержании кислорода в воздухе он распространяется по трахеям на более дальние расстояния. Это способствует насыщению кислородом летательных мышц, позволяет создавать более толстые ткани большего размера. Если другие факторы отбора, такие как хищничество, способствует увеличению размера тела, повышение концентрации кислорода сдвигает физический барьер, препятствующий росту.

До сих пор все ясно, однако эта линия рассуждений имеет изъян: возможно, дыхательную систему насекомых можно назвать примитивной, но никак не неэффективной: летающие насекомые имеют максимальную среди всех животных скорость метаболизма. Полет практически всех без исключения насекомых является аэробным процессом: для получения энергии они полностью зависят от кислорода. Человек снабжен хорошо вентилируемыми легкими, мощным сердцем, сложной системой циркуляции крови, наполненными гемоглобином эритроцитами, но при этом его метаболизм гораздо менее эффективен. Спринтеру не хватает энергии, которую он получает за счет дыхания, так что его мышцам приходится использовать значительно менее эффективный процесс получения энергии за счет анаэробного расщепления глюкозы (гликолиз), при котором в качестве побочного продукта вырабатывается ядовитая для организма молочная кислота. Чем дольше мы выполняем тяжелое физическое упражнение, тем больше молочной кислоты накапливается в теле, и может наступить паралич, даже если мы убегаем от смертельной опасности. Усталость ног – результат незнакомой насекомым недостаточности дыхания. Вы наверняка думали о том, что мухам никогда не надоедает жужжать, и, вероятно, вы правы: к нашему сожалению, они не отравляют себя молочной кислотой.

Определить пределы возможностей полета насекомых достаточно сложно. В нескольких экспериментах 1940-х гг. насекомых привязывали за ниточку, прикрепляли к их телу малюсенькие грузики, сокращали концентрацию кислорода в воздухе и заменяли азот легкими смесями гелия. Все эти эксперименты показали удивительно широкий предел возможностей насекомых. Некоторые из них могут летать даже в среде гелия с содержанием кислорода всего 5%. В большинстве экспериментов насекомые не получали никакого преимущества от увеличения концентрации кислорода до 35%. Общий вывод был таков, что летательная способность насекомых не ограничена диффузией кислорода в трахеях, так что кислород не может быть стимулом увеличения размера тела. Так до сих пор считают многие энтомологи, но постепенно

ситуация меняется.

Высокая эффективность системы трахей объясняется тем, что кислород находится в газовой фазе, где быстро диффундирует, и поступает в водную фазу только в самый последний момент – уже в летательных мышцах. В результате скорость доставки кислорода по трахеям обычно превосходит скорость его расходования в тканях. Единственный неэффективный элемент системы – слепые окончания трахей, которые разветвляются на тонкие трубочки примерно так же, как наши бронхи разветвляются на бронхиолы. Как мы начинаем задыхаться, если не можем вдохнуть, так и дыхание насекомых лимитируется диффузией газов в слепых окончаниях трахей. Большинство насекомых, как и мы с вами, решают эту проблему путем более активной вентиляции трахеи.

У насекомых есть два способа вентиляции: механические сокращения брюшка и коллективная вентиляция. Наиболее «современные» насекомые, такие как осы, пчелы и домашние мухи, выполняют ритмичные сокращения брюшка, проталкивая воздух через трахею. Скорость сокращений зависит от доступности кислорода. Например, если пчел поместить в среду с низким содержанием кислорода, скорость метаболизма останется прежней (при полете они использует такое же количество кислорода), но потеря воды за счет испарения усилится на 40%. Это означает, что пчелы восполняют недостаток кислорода за счет очень интенсивных сокращений брюшка, повышая скорость вентиляции трахеи и, следовательно, скорость испарения. Процесс этот весьма эффективен и позволяет большинству насекомых спокойно переносить изменения внешних условий.

Стрекозы, саранча и некоторые жуки используют более примитивный способ вентиляции. Когда они машут крыльями, они как бы создают сквозняк. Они способны усилить поток воздуха в трахее путем повышения частоты или амплитуды биений крыльями. Тут, конечно, есть определенная трудность: чтобы махать крыльями, нужна энергия, и чем сильнее насекомое машет крыльями, тем больше энергии оно расходует. По сравнению с этим способом вентиляции сокращения брюшка требуют меньше энергии. Для получения энергии нужен кислород, а доступность кислорода повышается при активизации движений, для которых нужен дополнительный кислород. Поэтому такие насекомые действительно могут быть чувствительными к изменениям уровня кислорода в воздухе.

Теоретически повышение содержания кислорода в воздухе позволяет стрекозам реже махать крыльями или увеличить размер тела при такой же интенсивности маховых движений. Джон Харрисон из Университета Аризоны и Джон Лайтон из Университета Юты решили проверить эту гипотезу и описали свои выводы в статье, опубликованной в 1998 г. в *Journal of Experimental Biology* . Они получили серьезные доказательства того, что полет стрекозы зависит от содержания кислорода в воздухе. Они измеряли выделение углекислого газа, потребление кислорода и температуру тела стрекоз, которые свободно летали в герметичных камерах. Повышение содержания кислорода в камере от 21 до 30 или даже 50% приводило к повышению скорости метаболизма. Это означает, что в современной атмосфере полет стрекозы ограничен недостатком кислорода. Если стрекозы лучше летают в среде с высоким содержанием кислорода, то крупные стрекозы, которые сегодня совсем не смогли бы подняться в воздух, возможно, могли летать в обогащенной кислородом атмосфере каменноугольного периода[31]. По-видимому, стрекоза из Болсоувера могла

[31] Поскольку дополнительный кислород добавляли к воздуху стандартного состава, повышалась общая плотность воздуха. Более высокая плотность облегчала подъем (из-за

летать, охотиться и жить только в атмосфере с высоким содержанием кислорода.

Стрекозы – не единственные гиганты каменноугольного периода, появились и другие существа невероятного размера: поденки с размахом крыльев до полуметра, многоножки метровой длины и гигантская паукообразная мегарахна[32] с ногами до 50 см, которая испугала бы даже Индиану Джонса. Длина тела страшных скорпионов достигала метра, тогда как самый крупный из их современных родственников не дотягивает и до 20 см. Среди наземных позвоночных встречались гигантские земноводные, достигавшие 5 м в длину. Самый крупный отпечаток лапы такого существа обнаружен в Хоувике (Англия): 18 см в длину и 14 см в ширину. Среди растений тоже были гиганты: папоротники напоминали деревья, а огромные плауны поднимались в высоту на 50 м. До наших дней дожили только миниатюрные травянистые плауны, такие как плаун темный (*Lycopodium obscurum*), который редко бывает выше 30 см.

Был ли гигантизм связан с концентрацией кислорода? Вполне возможно. Как и стрекозы, все эти организмы тем или иным образом зависят от пассивной диффузии газов. Например, размер земноводных ограничивается их способностью поглощать кислород, диффундирующий через кожу, а высота растений зависит от толщины их структурной основы, которая, в свою очередь, ограничена диффузией газов к внутренним тканям. Таким образом, вполне возможно, что высокая концентрация кислорода в воздухе способствует развитию крупных существ, однако доказать это напрямую достаточно сложно. Впрочем, анализ современных экосистем позволяет сделать весьма интересные предположения.

В разделе кратких сообщений майского номера журнала *Nature* за 1999 г. промелькнула короткая статья о размере ракообразных животных (к которым относятся креветки, крабы и омары) в полярных регионах. В статье обсуждался давно наболевший вопрос о связи между гигантизмом и доступностью кислорода. Авторы работы, Готье Шапелль из Королевского института естественных наук Бельгии и Ллойд Пек из Британской антарктической службы, проанализировали размер тела представителей 2000 видов обитающих как в пресной, так и в морской воде ракообразных из тропических и полярных регионов. Основное внимание ученые уделили животным, относящимся к отряду амфипод (бокоплавов). Эти холоднокровные существа, напоминающие креветок, имеют размер тела от нескольких миллиметров до 9 см. Амфиподы живут не только в морской воде – многие из нас видели песчаных рачков или блестящих коричневых существ, которые выпрыгивают из-под цветочных горшков в саду.

Тысячи морских видов амфипод составляют основу пищевой цепи полярных животных, являясь главным пищевым ресурсом для молодняка трески, на которого охотятся тюлени, в свою очередь, становящиеся добычей белых медведей. В придонном иле может насчитываться до 40 тыс. особей амфипод на один квадратный метр. Причем в полярных регионах эти крошечные существа не такие уж и маленькие: самые крупные антарктические виды примерно в пять раз больше своих тропических родственников – настоящие гиганты в мире амфипод. И в этом отношении амфиподы не являются

повышения числа Рейнольдса) и могла способствовать эволюции полета. В серии замечательных статей Роберт Дадли связал происхождение летающих насекомых, птиц и летучих мышей с изменениями плотности атмосферного воздуха.

[32] Мегарахна – вымершее хищное членистоногое. – *Примеч. пер.*

исключением. За последнюю сотню лет ученые составили целый список полярных гигантов. Обычно «полярный гигантизм» связывают с низкой температурой и уменьшенной скоростью метаболизма холоднокровных животных, но связь эта не совсем очевидна. Удивительно, что причины данного явления никогда не были окончательно установлены. Обратная корреляция между размером тела животных и температурой описывается нелинейной зависимостью и имеет ряд странных исключений. В частности, многие виды достигают гораздо большего размера в пресной воде, чем должны, если исходить только из температурной зависимости. Например, амфиподы из озера Байкал в два раза крупнее своих морских собратьев, обитающих при той же температуре.

У Шапелля и Пека родилась интересная идея. А вдруг размер связан не с температурой воды, а с концентрацией растворенного кислорода? Кислород лучше растворяется в холодной воде, и его растворимость в полярных регионах примерно в два раза выше, чем в тропиках. Растворимость кислорода зависит еще и от содержания соли: она на 25% выше в пресной воде, чем в соленой. Таким образом, максимальная растворимость кислорода достигается в пресноводных озерах арктической тундры (включая озеро Байкал), и именно там встречаются самые крупные ракообразные. Когда Шапелль и Пек построили график зависимости размера тела животных от концентрации кислорода в воде, они получили почти идеальную прямую линию (рис. 6). Конечно, корреляция не объясняет механизма, но вполне возможно, что недостаточность кислорода ограничивает размер многих видов организмов. Напротив, высокая концентрация кислорода позволяет увеличивать размер тела.

Зависимость метаболизма «гигантов» от доступности кислорода означает, что они могут погибнуть при снижении уровня кислорода в атмосфере. В конце статьи Шапелль и Пек предсказывают, что при глобальном потеплении или при сокращении концентрации кислорода гигантские амфиподы исчезнут одними из первых. Трудно себе представить. какое влияние это окажет на всю пищевую цепь.

Таким образом, невозможно отрицать колебания концентрации кислорода в атмосфере в разные геологические периоды. Этот вывод противоречит выдвинутой Лавлоком теории Геи, в соответствии с которой живая биосфера сама контролировала уровень кислорода на протяжении последних 500 млн лет. Возможно, для каких-то периодов времени это так, но иногда биосфера теряла контроль над данным параметром.

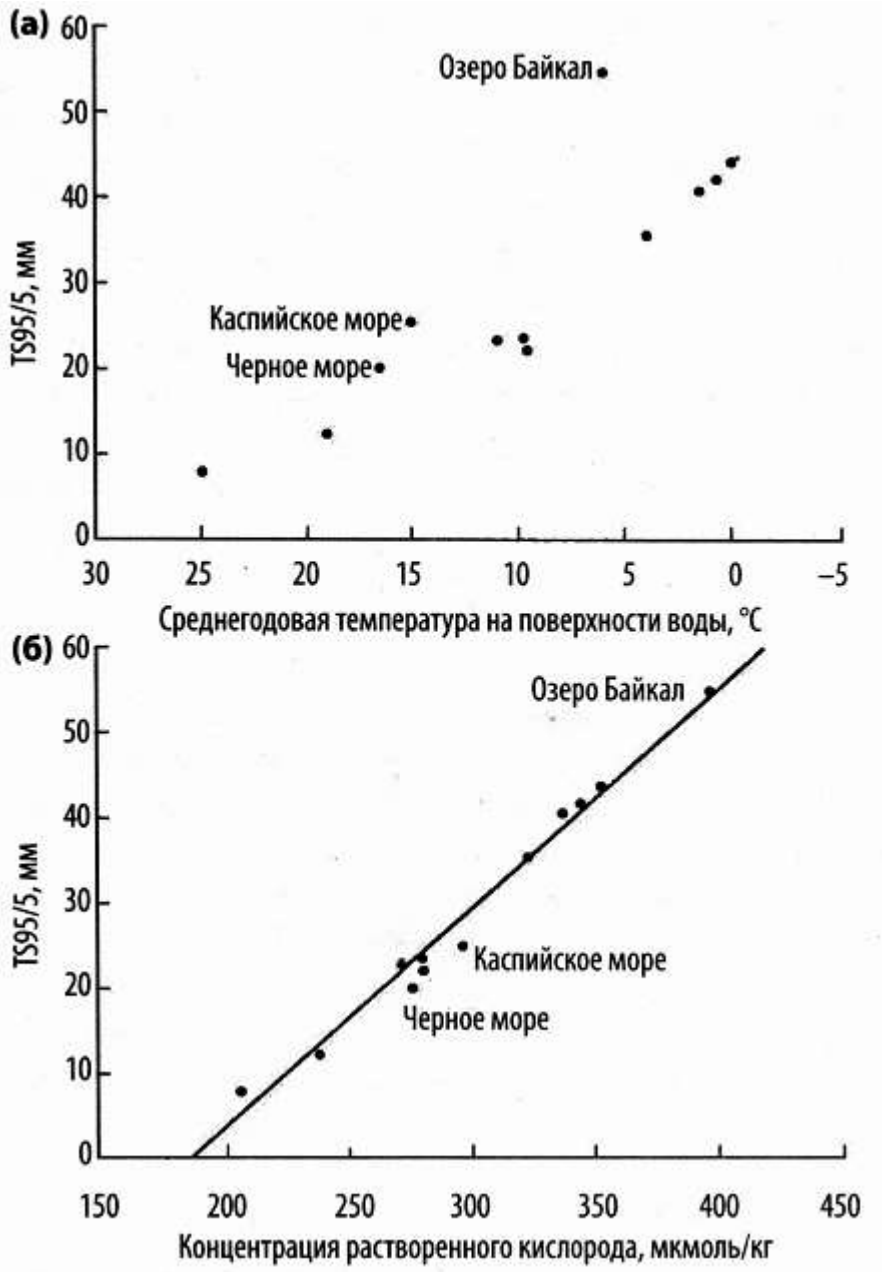


Рис. 6. **Корреляция между размером тела амфипод (в виде усредненного показателя TS95/5, мм) и температурой (а) или концентрацией кислорода (б). На верхнем графике данные для озера Байкал, Каспийского и Черного морей выпадают из общей зависимости, поскольку вода в них либо пресная, либо слабосоленая. Кислород лучше растворяется в пресной воде, и зависимость размера тела от концентрации растворенного кислорода имеет линейный вид. Воспроизводится с разрешения авторов из статьи Chapelle & Peck, Nature**

Тот факт, что Гея не в состоянии постоянно поддерживать физиологический баланс, усиливает беспокойство Лавлока по поводу антропогенного влияния на планету. Учитывая неоспоримые доказательства нескольких глобальных оледенений, ясно, что Гея не имеет полного контроля над температурой. По-видимому, то же самое относится и к содержанию кислорода в воздухе. Мы не очень хорошо представляем себе, какие именно факторы контролируют уровень кислорода или углекислого газа, но равновесие уже несколько раз нарушалось, так что это может повториться и, возможно, с

нашей помощью. Механизмы обратной связи, о которых говорили Лавлок и другие ученые, какое-то время могут сдерживать изменения. Но если судить по колебаниям концентрации кислорода в прошлом, возможности таких механизмов не безграничны, и они не могут противостоять катастрофическим сдвигам. Об этом нельзя забывать.

За исключением опасности возникновения пожаров, у нас практически нет никаких серьезных доказательств негативного влияния на развитие жизни высокой концентрации кислорода. Напротив, она, возможно, в свое время открыла эволюционные пути, которые сегодня закрыты. Снижение концентрации кислорода перекрывает эти пути, и какие-то виды организмов исчезают. Например, большинство гигантов каменноугольного периода не дожили до конца пермского периода, когда, по расчетам Роберта Бернера, уровень кислорода снизился до 15%, а климат стал более прохладным и сухим.

Мы вынуждены заключить, что много кислорода – хорошо, а мало кислорода – плохо. Однако в главе 1 мы говорили о том, что кислород в высокой концентрации токсичен, нарушает функцию легких, вызывает конвульсии, кому и смерть, а радикалы кислорода считаются причиной старения и развития заболеваний. Так чему же верить: токсичен кислород или нет? Об этом парадоксе упоминали авторы книги «Свободные радикалы в биологии и медицине» Барри Холлиуэлл и Джон Гаттридж, которые лаконично заметили, что «растения и животные каменноугольного периода, по-видимому, усиливали антиоксидантную защиту, которую весьма интересно было бы изучить, если бы такие виды организмов появились вновь». Конечно, интересно! Как им удалось преодолеть токсичное влияние кислорода? Можем ли мы в какой-то степени использовать тот же механизм, чтобы защитить себя от опасных радикалов? Пришло время подробнее ознакомиться со странной токсичностью кислорода и с тем, как природа с ней борется.

Глава шестая. Предательство в воздухе. Отравление кислородом и ультрафиолетовое излучение – общность механизмов

В 1891 г.робкая двадцатичетырехлетняя польская девушка по имени Мария Саломея Склодовская прибыла в Париж, чтобы воплотить в жизнь свою мечту – стать ученым. В шовинистически настроенных научных кругах Франции того времени эта мечта вряд ли могла осуществиться, но Мария обладала блестящим умом, невероятной настойчивостью и не боялась трудностей. Мать девушки умерла, когда той было всего четыре года. Младшая из пяти детей в семье, она воспитывалась в бедности отцом-идеалистом. Польша в те годы являлась частью Российской империи. Мария училась в так называемом Летучем университете, который переезжал каждую неделю, поскольку был подпольной организацией. Поляки сопротивлялись политизации образования, и польская культура развивалась в подполье. Не удивительно, что страсть к учению оставила глубокий след в характере Марии.

Когда Марии исполнилось 18 лет, они с сестрой Брониславой договорились работать по очереди, чтобы помочь друг другу оплатить обучение. Сначала Бронислава отправилась в Париж, чтобы получить медицинское образование, а Мария на протяжении шести лет работала гувернанткой. При этом она продолжала подпольное обучение химии и математике и пережила

несчастную любовь. Бронислава закончила учиться и вышла замуж за своего однокурсника. Теперь уже Мария приехала в Париж вполне подготовленной студенткой и поступила в Сорбонну. В 1893 г. она блестяще защитилась и получила степень магистра по физике, а в 1894 г. – по математике. Она искала место для самостоятельных исследований, и ее познакомили с не менее одаренным и свободомыслящим французским ученым, который уже составил себе репутацию благодаря трудам по кристаллографии и магнетизму. Они полюбили друг друга, и он писал ей о том, как хорошо было бы «прожить жизнь бок о бок, реализуя наши мечты: твои патриотические мечты, наши гуманистические мечты и наши научные мечты». Мария и Пьер поженились в 1895 г. и провели медовый месяц в поездке по Франции. Когда к Марии пришла научная известность, она носила имя Мария Кюри.

Затем Пьер получил место преподавателя, а Мария продолжала учиться, чтобы получить право преподавать. В 1897 г. родилась их первая дочь Ирен, и в этом же году Мария начала работу над диссертацией – еще один невероятный шаг для женщины того времени. Она стала первой женщиной в Европе, получившей степень доктора наук.

До этого времени Пьер и Мария в основном интересовались магнетизмом (температура, при которой материалы теряют свои магнитные свойства, была названа «точкой Кюри» в честь Пьера Кюри), но позднее они подружились с еще одним молодым и талантливым французским ученым – Анри Беккерелем. Беккерель унаследовал от отца-физика большую коллекцию фосфоресцирующих минералов. Однажды он обнаружил, что, если кристаллы сульфата урана осветить солнечным светом, а затем поместить на фотопластинку и завернуть в бумагу, при проявлении пластинки можно получить изображение кристалла. Сначала он подумал, что испускаемые кристаллом лучи являются результатом флуоресценции, возникающей под действием солнечного света, но не смог ничего проверить из-за пасмурной февральской погоды. В ожидании солнечных дней он сложил оборудование в ящик стола, однако через некоторое время решил все же проявить снимки, ожидая увидеть размытые изображения. К его удивлению, изображения оказались яркими и четкими, и Беккерель понял, что кристаллы испускали лучи даже без воздействия внешнего источника энергии, такого как солнечный свет. Вскоре он показал, что источником излучения был содержащийся в кристаллах уран и что все соединения урана испускают лучи. Кроме того, он обнаружил, что уран повышает электропроводность окружающего воздуха. Он сообщил о своих удивительных открытиях Кюри, и Мария решила заняться изучением этого странного явления, которое позже в диссертации назвала радиоактивностью.

Мария начала работать с урановой рудой, известной как уранинит (настуран). Они с Пьером поняли, что радиоактивность можно измерить по силе электрического поля, которое это вещество создает в окружающем пространстве, и Пьер сконструировал прибор для определения электрического заряда вокруг минеральных образцов. С помощью этого инструмента Мария обнаружила, что радиоактивность уранинита была в три раза выше радиоактивности самого урана, и сделала вывод, что в этой руде должна содержаться примесь какого-то неизвестного вещества с гораздо более высокой радиоактивностью. Путем химического разделения компонентов уранинита и определения их радиоактивности она обнаружила новый элемент, радиоактивность которого в 400 раз превышала радиоактивность урана. Она назвала его полонием в честь своей родины. Позднее Мария обнаружила совсем небольшое количество еще одного радиоактивного элемента, который был в миллион раз активнее урана, и назвала его радием. Пьер исследовал влияние

образца радия на свою кожу и выяснил, что радий вызывает ожоги и раны. Кюри предположили, что этот элемент может применяться в противораковой терапии. Впервые с этой целью радий использовался уже в 1903 г. С. В. Гольдбергом в Санкт-Петербурге. Радиевые иглы до сих пор применяют для облучения опухолей.

Для детального изучения свойств нового элемента супругам Кюри нужно было получить его в большом количестве. Они переработали тонны уранинита, выделив из него лишь несколько сотен граммов чистого элемента. Работали они в ужасных условиях. Один из современников писал, что их лаборатория была больше похожа на хлев или картофельный склад. Из гуманитарных соображений они отказались патентовать радий и, несмотря на финансовые трудности и тяжелые условия работы, получали удовольствие от исследований, особенно ночью, когда видели вокруг себя «светящиеся очертания стаканов и пробирок с образцами».

За открытие естественной радиоактивности супруги Кюри и Беккерель в 1903 г. были удостоены Нобелевской премии по физике. Через год в семье Кюри родилась дочь Ева. Наверное, это было самое счастливое время в их жизни. Но в 1906 г. ослабленный радиацией Пьер трагически погиб: он поскользнулся на мостовой, и голова его попала под колесо конного экипажа. Потрясенная Мария много лет писала ему письма в своем дневнике, но ее научный пыл не ослаб, и она в одиночку продолжала работу, которую они начали вместе. Она боролась с французской бюрократической машиной и наконец в 1908 г. смогла занять место покойного мужа: она стала первой женщиной-профессором за 650 лет существования Сорбонны. В 1911 г. Мария Кюри была удостоена второй Нобелевской премии – за выделение чистого радия, а в 1914 г. организовала Институт радия, который теперь называется Институтом Кюри. Цель создания института она видела в ослаблении человеческих страданий. Во время Первой мировой войны она обучала медсестер находить в ранах пули и шрапнель с помощью переносных рентгеновских аппаратов, а после войны вместе с дочерью Ирен начала разрабатывать способы использования радия в противоопухолевой терапии. В 1935 г. Ирен и ее муж Фредерик Жолио получили Нобелевскую премию за открытие искусственной радиоактивности.

Мария не узнала, что ее дочь тоже стала лауреатом Нобелевской премии. Она умерла от лейкоза 4 июля 1934 г. в возрасте 67 лет, измученная и почти ослепшая от катаракты, с пальцами, обожженными ее любимым радием. Она не была ни первым, ни последним человеком, погибшим от лучевой болезни. В 1920-х гг. несколько сотрудников Института радия умерли от рака, вызванного радиоактивным излучением. Мария не могла в это поверить и считала, что все дело в недостатке свежего воздуха. Ее дочь Ирен тоже умерла от лейкоза.

Современные люди, знакомые с историей Хиросимы и Чернобыля, воспринимают радиоактивное излучение не в таком радужном свете. Высокие дозы радиации убивают не только раковые клетки, но и нормальные клетки и ткани. После открытия рентгеновских лучей стали появляться сообщения о многочисленных заболеваниях среди исследователей, которые часами возились с испускающими рентгеновские лучи газоразрядными трубками. У многих выпадали волосы, повреждалась кожа, возникали глубокие ожоги. Низкие дозы изучения *повышали* риск развития рака. Это стало ясно еще при жизни Марии Кюри. Сорок процентов исследователей, участвовавших в ранних экспериментах по изучению радиоактивности, умерли от рака. Такая же судьба постигла многих людей, имевших контакт с радиоактивными материалами. В 1929 г. немецкие и чешские врачи сообщали, что 50% шахтеров, работавших на

урановых рудниках в Богемии и на севере Чехословакии, заболевали раком легкого, что было связано с вдыханием радона – радиоактивного продукта распада урана. В США риск развития рака легкого у шахтеров, работавших на урановых рудниках, тоже был значительно выше, чем у населения в целом.

Ужасная участь ожидала молодых женщин, занимавшихся нанесением радиевой краски на циферблаты часов, чтобы их было видно в темноте. Изначально светящиеся часы предназначались для солдат, воевавших в окопах на фронтах Первой мировой войны, но в 1920-х гг. такие часы вошли в моду. Чтобы заострить концы кисточек, работницы увлажняли их губами. В то время радий все еще считался панацеей от всех бед и рекламировался, например, как оздоровительное средство или средство для повышения сексуального влечения. Работницам говорили, что радий придаст яркость их румянцу, а их губы будут светиться в темноте. Иногда им даже позволялось красить радиевой краской ногти, губы и зубы. Через год зубы начинали выпадать, а челюсти рассыпаться. Многие женщины заболели и умерли, и в их телах, даже в костях, врачи обнаруживали большое количество радона и других радиоактивных веществ. Конечно, компании по производству часов отрицали свою причастность к гибели девушек, и правительство пришло к заключению, что существующие доказательства их вины не являются достаточно убедительными. В передовой статье в газете *New York World* судебный процесс 1926 г. был назван «одной из самых отвратительных когда-либо виденных пародий на правосудие».

В конечном итоге компании по производству часов согласились выплатить пострадавшим символическую компенсацию, но так никогда и не признали свою вину. Одна из работниц, Кэтрин Вольф Донахью, в 1938 г. подала в суд на компанию *Radium Dial* . В чикагском суде она заявила, что вместе с еще одной работницей однажды спросила своего начальника Руфуса Рида, почему компания никогда не предавала гласности результаты медицинских осмотров, проводившихся в 1920-х гг. Рид ответил примерно следующее: «Милые мои, если бы мы обнародовали эти результаты, начался бы бунт». В конце концов в 1941 г. медицинское сообщество установило предельно допустимую дозу облучения радоном, но по экономическим причинам отсроченное воздействие облучения еще долго не предавалось гласности, и совсем немногие люди, даже среди тех, кто работал над созданием атомной бомбы в рамках Манхэттенского проекта, могли предвидеть ужасные последствия выпадения радиоактивных осадков.

Радиоактивные осадки – это осаждающиеся из атмосферы радиоактивные частицы, оставшиеся после ядерного взрыва, которые могут представлять опасность на протяжении длительного времени. При взрыве возникают огненные бури и смерчи, распространяющиеся в высокие слои атмосферы, что часто вызывает дождь. После взрывов в Хиросиме и Нагасаки в воздухе собралось столько радиоактивной золы, что дождь был темным и вязким – тот самый злосчастный «черный дождь». В Хиросиме черный дождь выпал на большой площади – от центра города до окраин, загрязнив воду и траву. В реках погибла рыба, а в полях коровы.

Десятки тысяч жителей Хиросимы и Нагасаки, пережившие взрыв, как выяснилось, не избежали его последствий. Через несколько дней у них начали выпадать волосы и кровоточить десны. Люди страдали от безумной слабости и головной боли; появилась тошнота, рвота, анорексия и диарея. Рот и горло покрылись болезненными язвами. Началось носовое, ротовое и кишечное кровотечение. Те, у кого симптомы были наиболее сильны, погибали за несколько месяцев. Другие за два года слепли от катаракты. Многие умерли от рака через несколько лет или даже десятков лет. Радиоактивное облучение чаще

всего вызывает лейкоз. Характерным признаком лейкоза являются пурпурные пятна на коже, которые возникают из-за агрегации пролиферирующих белых клеток крови (лейкоцитов). На протяжении 30 лет после взрыва у жителей Хиросимы лейкоз диагностировали в 15 раз чаще, чем у жителей других областей Японии. Через 15 лет после взрыва стало расти число случаев других видов рака с более длительным периодом развития, таких как рак легкого, молочной или щитовидной железы.

Угроза ядерной войны отступила, и теперь основное беспокойство общественности вызывает безопасность атомных электростанций и других потенциальных источников излучения. Вера в безопасность ядерных реакторов была подорвана в результате двух серьезных аварий: на Трехмильном острове в Пенсильвании в 1979 г. и в Чернобыле на Украине в 1986 г. Чернобыльская авария была самой страшной в истории: во время аварии погиб 31 человек, и тысячи получили высокие дозы облучения. Но даже если не говорить об авариях, усиливаются опасения относительно возможной утечки радиоактивного материала и загрязнения окружающей среды. В деревнях, расположенных поблизости от завода по переработке ядерного горючего в Селлафилде (Англия), увеличилось число случаев заболевания лейкозом. В других группах населения, подверженных воздействию радиоактивного излучения выше фонового уровня, также повышен риск развития этого заболевания. «Балканский синдром» (который считается одной из форм лейкоза) у военных, дислоцированных в районе Косово, а также, возможно, у тысяч местных жителей, связывают с использованием бронебойных боеголовок из обедненного урана. В группу риска могут попадать даже летчики и бортпроводники, поскольку на большой высоте они подвергаются дополнительному воздействию радиации.

Поэтому не приходится удивляться, что даже медицинское рентгеновское оборудование и радиотерапия порой вызывают у людей страх радиационного отравления. С конца 1970-х гг. в США не было построено ни одной новой атомной станции. Существование «безопасной» дозы облучения вот уже десятки лет является предметом споров. Как заявил один из экспертов, самый лучший практический подход заключается в том, чтобы максимально ограничить воздействие ионизирующего излучения на человека и надеяться на лучшее.

Вы, я полагаю, пытаетесь понять, какое отношение все это имеет к кислороду. Ответ заключается в том, что механизм действия радиации на биологические системы аналогичен механизму кислородной интоксикации. Он основан на серии реакций, связывающих кислород с водой. Смертельное влияние радиации и кислорода опосредовано одним и тем же набором промежуточных продуктов. Эти промежуточные продукты образуются и из воды, и из кислорода (рис. 7). При радиационном облучении они получаются из воды, а при отравлении кислородом – из кислорода. Но они образуются и при нормальном дыхании! Таким образом, дыхание можно рассматривать в качестве очень медленно прогрессирующей кислородной интоксикации. Мы увидим, что старение и старческие заболевания во многом связаны с этой формой кислородной интоксикации.

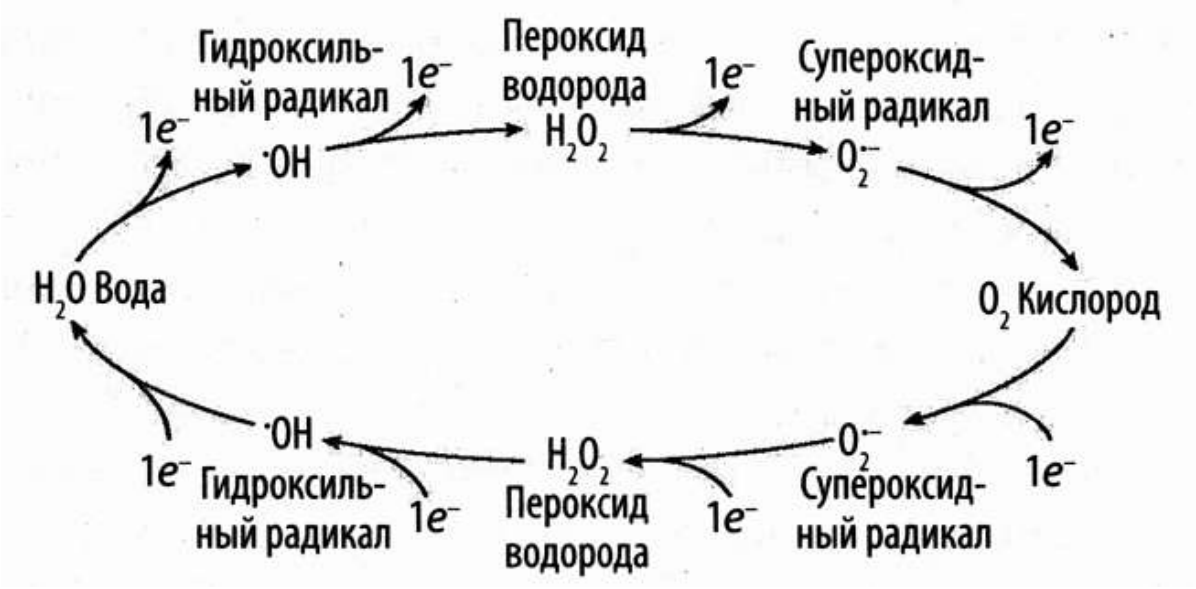


Рис 7. **Схема взаимных превращений воды и кислорода с указанием всех промежуточных соединений. Показано изменение числа электронов (e^-). Для простоты баланс протонов не учитывался. Переходы отрицательно заряженных электронов компенсируются переходами положительно заряженных протонов**

Недолговечные промежуточные продукты, возникающие под действием излучения и в процессе дыхания, называют *свободными радикалами* . Мы уже упоминали о них в главе 1. Далее мы встретимся с ними многократно. Строго говоря, не все промежуточные продукты этих процессов являются свободными радикалами, я использую данный термин для простоты. Точное соблюдение химической терминологии удлиняет формулировки. Иногда такие частицы называют «реакционноспособными формами кислорода», но это выражение громоздкое и неточное: не все эти соединения очень активны, а некоторые, такие как оксид азота NO, технически можно отнести к реакционноспособным соединениям азота. Термин «окислители» тоже некорректен в данном контексте, поскольку некоторые частицы, такие как супероксидный радикал, могут выступать и в роли восстановителей. Поэтому дальше я буду называть эти промежуточные продукты свободными радикалами.

Чтобы понять суть последующего повествования, вам нужно лишь усвоить, что свободные радикалы – это активные формы кислорода, которые в небольшом количестве постоянно образуются в организме в процессе дыхания. Конечно, это сильно упрощенное определение. Поэтому в данной главе мы несколько подробнее поговорим о них и о механизмах их образования.

Беккерель первым обратил внимание на расщепление воды под действием радиации. Он начал экспериментировать с радием вскоре после того, как Мария Кюри выделила достаточное для работы количество этого элемента. В конце 1890-х гг. Беккерель классифицировал известные варианты радиоактивного излучения в соответствии с их проникающей способностью. Излучение, которое можно перекрыть листом бумаги, названо *альфа-излучением* (на самом деле это поток ядер гелия). Излучение, экранируемое металлической пленкой миллиметровой толщины, стало называться *бета-излучением* (теперь известно,

что это поток быстрых электронов). А излучение, которое входит в металлическую пластину на глубину один сантиметр, – это *гамма-излучение* (электромагнитные лучи, близкие по энергетическому диапазону к рентгеновским лучам). Все три типа излучения способны выбивать электроны из атомов, в результате чего атомы приобретают электрический заряд. Вот почему Кюри обнаружили электрическое поле вокруг образца уранинита. Потеря или приобретение электронов атомом (с образованием положительно или отрицательно заряженных ионов) называется *ионизацией* , а потому это излучение называется ионизирующим излучением. Излучение сопровождается и другими процессами, такими как выделение тепла, возбуждение электронов, расщепление химических связей, а также ядерные реакции, о которых мы говорили в главе 3.

Беккерель обнаружил, что радий испускает альфа- и гамма-лучи. Под действием этого излучения вода расщепляется на водород и кислород. Сам по себе факт расщепления воды на составляющие элементы не был неожиданностью, поскольку еще Лаплас и Лавуазье в 1770-х гг. показали, что вода состоит из водорода и кислорода. Однако излучение не может сразу расщепить воду на газообразные молекулы водорода и кислорода (H_2 и O_2) из-за «неправильного» соотношения атомов в молекуле воды (H_2O):

$$\mathbf{H_2O \rightarrow H_2 + O_2}$$

В школе вам наверняка приходилось составлять химические уравнения. Так вот это уравнение незакончено. Мы имеем два атома кислорода в правой части и лишь один атом в левой части. Чтобы придать уравнению законченный вид, удвоим число молекул воды:

$$\mathbf{2H_2O = 2H_2 + O_2}$$

Но когда речь идет об излучении, дело обстоит иначе. Это не химическая реакция между молекулами, а взаимодействие излучения с *одной* молекулой воды. Ионизирующая радиация всегда действует на вещество на уровне отдельных атомов, и поэтому в данном процессе не образуются сразу молекулы водорода и кислорода. Состав первичных продуктов этой реакции обсуждался учеными на протяжении всего XX в., поскольку продукты эти очень недолговечны. Даже сегодня в данном вопросе нет полной ясности. Первую стадию можно записать следующим образом:

$$\mathbf{H_2O \rightarrow H^+ + e^- + OH^+}$$

Здесь H^+ – это протон (атом водорода, потерявший электрон), e^- – растворенный (сольватированный) электрон, а OH^+ – свободный радикал, называемый гидроксильным радикалом. Эта безжалостная молекула относится к числу самых реакционноспособных химических частиц.

Свободными радикалами называют молекулы, которые можно выделить в виде индивидуальных частиц и которые обладают неспаренным электроном. Такие частицы характеризуются неустойчивой электронной конфигурацией. Они ищут стабильности, достичь которой могут в результате реакций с другими молекулами. Таким образом, многие свободные радикалы являются очень

активными химическими частицами. Однако неправильно будет сказать, что все свободные радикалы очень реакционноспособны. Например, молекула кислорода содержит два неспаренных электрона и поэтому в принципе может быть названа свободным радикалом. Но тот факт, что в присутствии кислорода немедленно не возникает пожар, свидетельствует, что не все свободные радикалы чрезвычайно активны. Мы поговорим об этом чуть позже.

В приведенной выше реакции атом кислорода потерял один электрон, но до образования газообразной молекулы O_2 еще далеко. Для превращения молекулы воды в молекулу кислорода два атома кислорода должны отдать четыре электрона. В обратном процессе превращения кислорода в воду, как при дыхании, к двум атомам кислорода необходимо *добавить* четыре электрона. Электроны теряются или приобретаются по одному, через образование трех промежуточных соединений: гидроксильного радикала (OH^+), пероксида водорода (H_2O_2) и супероксидного радикала (O_2^{-+})[33]. Эти продукты возникают как при превращении кислорода в воду, так и при превращении воды в кислород (см. рис. 7). И именно они отвечают более чем за 90% повреждений биологических молекул, происходящих под действием некоторых форм радиации.

Радиация может напрямую оказывать влияние на любые молекулы, но в человеческом теле она в основном взаимодействует с водой. В значительной степени это связано просто с фактором вероятности: человеческое тело на 45 – 75% состоит из воды, в зависимости от возраста и количества жировых отложений. Самое высокое содержание воды – в организме ребенка, до 75%, организм взрослого мужчины содержит 60% воды. В организме взрослой женщины обычно больше подкожного жира и около 55% воды. Кроме того, определенную роль играют молекулярные факторы. Например, некоторые формы радиации, такие как рентгеновские и гамма-лучи, взаимодействуют в первую очередь с химическими связями в молекуле воды, а уже затем со связями между атомами углерода в органических молекулах. Это означает, что полные пожилые женщины (со сравнительно низким содержанием воды в организме) с большей вероятностью выживут после воздействия такого излучения, чем маленькие дети.

Образующиеся при облучении воды промежуточные соединения в химическом плане ведут себя совершенно по-разному. Однако, поскольку все они связаны между собой и могут превращаться друг в друга, их можно считать одинаково опасными. Эти три частицы действуют сообща в единой каталитической системе. Мы поговорим о них в том порядке, в котором они появляются при превращении воды в кислород.

Первыми образуются гидроксильные радикалы. Это чрезвычайно активные частицы, настоящие разбойники, которые атакуют любые биологические молекулы со скоростью, приближающейся к скорости их диффузии. Они реагируют с первыми попавшимися молекулами, и остановить их практически невозможно. Если вы когда-нибудь видели рекламу антиоксидантов, которые «очищают» организм от гидроксильных радикалов, знайте, что это полная бессмыслица. Гидроксильные радикалы реагируют настолько быстро, что

---

[33] На самом деле, промежуточных соединений может быть намного больше, но эти три самые важные. Их стабильность и реакционная способность зависят от протонирования (наличия связанного иона водорода, как в пероксиде водорода), что, в свою очередь, определяется внешними условиями. Например, супероксидный радикал (O_2^{-+}) гораздо более активен в протонированной форме (HO_2^+).

нападают на любые молекулы, включая «очищающие». Чтобы вывести гидроксильные радикалы из организма, «очищающих молекул» должно быть больше, чем всех других молекул, вместе взятых, тогда есть шанс, что они примут удар на себя. Но в такой высокой концентрации любое вещество, даже самое полезное, убьет вас, поскольку будет мешать нормальному функционированию клеток.

После образования гидроксильных радикалов начинается целая череда неприятностей. Когда гидроксильный радикал атакует молекулу белка, липида или ДНК, он отнимает у них электрон и превращается в спокойнейшую молекулу воды. Однако обворованной молекуле теперь не хватает электрона. Вместо гидроксильного радикала образуется другой радикал – радикал белка, липида или ДНК. Как будто обворованный человек теряет разум, сам становится грабителем и не успокаивается, пока не обворует кого-нибудь еще. В этом суть всех реакций с участием свободных радикалов: один радикал всегда порождает второй, и если этот радикал тоже активен, происходит цепная реакция. Таким образом, основное свойство свободных радикалов – наличие неспаренного электрона, а основное свойство свободнорадикальных процессов – цепные реакции.

Мы все знакомы с проявлениями свободнорадикальных цепных реакций. Например, из-за них портится сливочное масло: жиры окисляются, и вкус становится прогорклым. Аналогичные процессы происходят в клеточных мембранах, в значительной степени состоящих из липидов. Это так называемое переокисление липидов. Все мучительные попытки остановить переокисление липидов оказывались безуспешными. Повреждения белков и ДНК заметны в меньшей степени, однако повреждение ДНК свободными радикалами является одной из главных причин генетических мутаций и отчасти объясняет высокую вероятность развития рака у людей, подвергшихся радиоактивному облучению.

Ярким примером свободнорадикальных реакций в небиологических системах является повреждение озонового слоя атмосферы. Разрушительное влияние хлорфторуглеводородов (ХФУ), таких как фреон, связано с образованием свободных радикалов в верхних слоях атмосферы. ХФУ – прочные молекулы, которые не разрушаются в насыщенных водяными парами нижних слоях атмосферы. Но выше они расщепляются под действием ультрафиолетовых лучей, высвобождая атомы хлора. Атомам хлора до заполнения электронной оболочки не хватает всего одного электрона, и поэтому они чрезвычайно реакционноспособны. Они могут отнимать электроны практически у любых молекул. Всего одного атома хлора достаточно, чтобы запустить цепную реакцию, уничтожающую 100 тыс. молекул озона. По данным Агентства по охране окружающей среды США, 1 г фреона может разрушить 70 кг озона.

Остановить цепную реакцию с участием свободных радикалов можно лишь двумя способами: либо за счет реакции между двумя радикалами, в результате которой их неспаренные электроны образуют счастливый союз, либо за счет создания малоактивных свободных радикалов, не поддерживающих цепных реакций (как грабитель, который перестал воровать из-за угрызений совести). В этих процессах участвуют некоторые известные антиоксиданты, такие как витамины С и Е. Хотя продукты их реакций тоже являются свободными радикалами, они настолько неактивны, что цепные реакции прекращаются, не нанося большого вреда.

Если под действием излучения вода теряет второй электрон, образуется пероксид водорода (перекись), известный своими отбеливающими свойствами. Отбеливающий эффект – результат окисления органических пигментов, у

которых пероксид водорода отнимает электроны. Благодаря окислительным свойствам пероксид водорода убивает бактерий, и отчасти этим вызвана слабая антисептическая активность меда, который с древних времен использовали для заживления ран. Основное промышленное применение пероксида водорода тоже связано с его окислительной активностью. Например, его употребляют для окисления примесей в воде и промышленных стоках, для отбеливания тканей и бумаги, а также для обработки пищевых продуктов, минеральных веществ, продуктов перегонки нефти и детергентов.

Хотя это вещество широко используют в качестве окислителя, по химической активности оно располагается между водой и кислородом, что объясняет двойственность его свойств. Пероксид водорода ведет себя в зависимости от окружения, как грабитель, который может встать на путь исправления. Более того, в реакции между двумя молекулами пероксида водорода происходят превращения одновременно в двух направлениях: одна молекула получает два электрона и становится водой, а другая отдает два электрона и образует кислород. Разложение пероксида водорода отчасти является причиной выделения кислорода из воды под действием радиации:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

Однако значительно более важная и опасная реакция происходит в присутствии железа, которое может передавать пероксиду водорода поочередно по одному электрону, в результате чего образуются гидроксильные радикалы. Если в среде присутствует растворенное железо, пероксид водорода представляет реальную опасность. Организмы всеми силами стараются избежать поглощения растворенного железа. Реакцию между пероксидом водорода и железом называют реакцией Фентона по имени химика Генри Фентона из Кембриджа, впервые описавшего ее в 1894 г.:

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^{+} + OH^{-} + Fe^{3+}$$

Фентон показал, что эта реакция может приводить к повреждению самых разных органов. Основная причина токсичности пероксида водорода заключается в том, что в присутствии растворенного железа он образует гидроксильные радикалы, но самая большая опасность кроется в *низкой* реакционной способности пероксида водорода в отсутствие железа. У пероксида водорода есть время на то, чтобы войти в клетку и даже проникнуть в ядро, где он смешивается с ДНК и в присутствии железа превращается в активный гидроксильный радикал[34]. Из-за этого коварного действия пероксид водорода оказывается еще опаснее, чем гидроксильные радикалы, образующиеся вне ядра. Железо содержится во многих белках, в том числе в гемоглобине. Если железосодержащие белки встречаются с пероксидом водорода, они мгновенно теряют активность. Пероксид водорода – как гангстер: тихий субъект, практически неопасный для большинства случайных прохожих, но мгновенно проявляющий агрессию при встрече с членом другой банды. Повреждение

[34] В норме железо прочно связано с белками, находящимися внутри клеток, но при некоторых патологических состояниях оно высвобождается и оказывается даже в ядре.Здесь положительно заряженные ионы железа связываются с отрицательно заряженной ДНК и повреждают ее.

железосодержащих белков может быть столь же быстрым и специфичным, как удар под дых.

Итак, мы обсудили свойства двух из трех промежуточных соединений на пути превращения воды в кислород. Первое промежуточное соединение, гидроксильный радикал, является одним из самых реакционноспосооных химических веществ. Он реагирует со всеми биологическими молекулами за миллионные доли секунды, вызывая цепные реакции, усиливающие повреждение. Второе промежуточное соединение, пероксид водорода, гораздо менее активно, почти инертно, но лишь до тех пор, пока не встретится с железом (в растворе или в молекуле белка). В результате быстрой реакции с железом образуются гидроксильные радикалы, вновь возвращающие нас к первой стадии процесса. А что можно сказать о третьем промежуточном соединении, супероксидном радикале (O_2^{-+})? Подобно пероксиду водорода, это не очень активный радикал[35]. Однако он тоже имеет сродство к железу и выводит его из комплексов с белками и из тканевых депо. Чтобы понять, чем это грозит, нужно опять обратиться к реакции Фентона.

Опасность реакции Фентона заключается в том, что она приводит к образованию гидроксильных радикалов, но, когда все доступное железо использовано, она останавливается. Любая другая химическая реакция, приводящая к образованию растворимых форм железа, способствует возобновлению реакции Фентона. Поскольку у супероксидного радикала есть один лишний электрон, мешающий ему превратиться в молекулярный кислород, он с наибольшей вероятностью отдаст этот электрон, чем получит где-то еще три электрона и превратится в воду. Однако очень немногие молекулы способны *принимать* единственный электрон. Самым подходящим акцептором, которому супероксидный радикал может передать свой электрон, является ион железа. В результате железо опять переходит в ту форму, в которой может участвовать в реакции Фентона:

$$\mathbf{O_2^{-+} + Fe^{3+} \rightarrow O_2 + Fe^{2+}}$$

Таким образом, три промежуточных соединения на пути между водой и кислородом образуют коварную циклическую систему, которая в присутствии железа повреждает биологические молекулы. Супероксидные радикалы высвобождают запасенное железо, переводя его в растворимую форму. Пероксид водорода взаимодействует с железом, образуя гидроксильные радикалы. Гидроксильные радикалы атакуют любые белки, жиры и ДНК, инициируя деструктивные цепные реакции, нарушающие функцию клеток.

Те же самые промежуточные соединения образуются из кислорода при дыхании. В начале 1950-х гг. на сходство между токсичностью кислорода и облучением обратила внимание Ребека Гершман, тогда работавшая в Университете Рочестера (в рамках Манхэттенского проекта там проводились исследования влияния радиации на биологические системы). На ее семинаре в 1953 г. этими данными заинтересовался молодой аспирант Даниел Гилберт,

[35] Несмотря на звучное название, супероксидный радикал не очень активно реагирует с липидами, белками или ДНК. Однако он весьма активно взаимодействует с другими радикалами, такими как оксид азота, и это может быть причиной повреждения клеток. Кроме того, он активен в слабокислой среде вблизи клеточных мембран, а потому может разрушать мембраны.

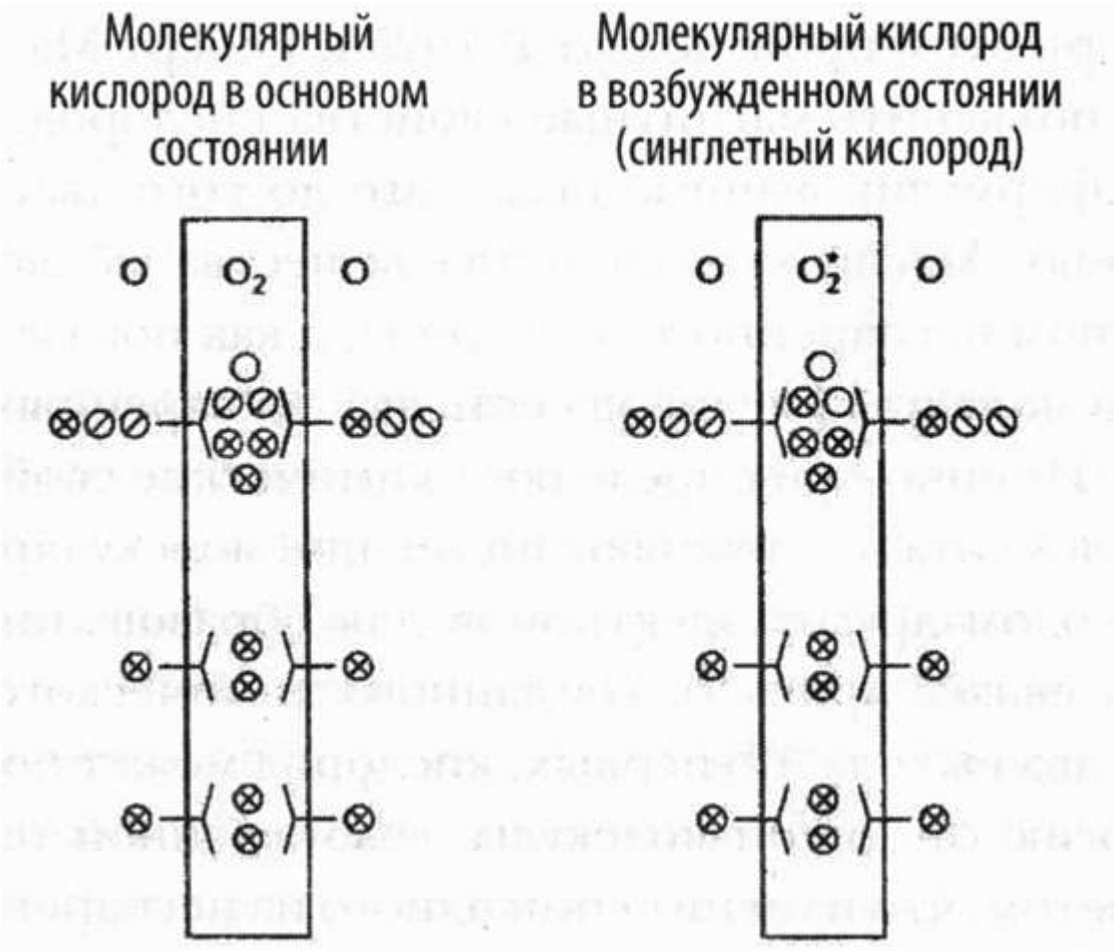
ранее изучавший физиологию мышечной ткани. Гершман и Гилберт предположили, что свободные радикалы кислорода ответственны за летальные повреждения организма при отравлении кислородом и при облучении. Их данные были опубликованы в знаменитой статье в журнале *Science* в 1954 г. под недвусмысленным заголовком «Отравление кислородом и ультрафиолетовое излучение – общность механизмов», который я использовал в названии данной главы. Проведенные с тех пор исследования подтверждают, что радиационные повреждения и кислородная интоксикация имеют между собой очень много общего.

Кислород – удивительный элемент. Теоретически кислород легче отбирает электроны у других молекул, чем вода отдает свои электроны. Вода – химически устойчивое вещество. Чтобы забрать у воды электроны, нужно затратить энергию, источником которой может быть ионизирующее или ультрафиолетовое излучение или солнечный свет (при фотосинтезе). Напротив, реакции с участием кислорода сопровождаются выделением энергии. Горение – реакция между кислородом и соединениями углерода, и выделяющееся в ходе этой реакции тепло свидетельствует о том, что реакция может протекать почти спонтанно. В энергетическом плане не важно, быстро ли сжигается топливо, как при горении, или медленно, как при дыхании. Вне зависимости от того, идет ли речь о метаболизме или горении, из 125 г сахара (столько его нужно для приготовления бисквитного пирога) образуется 1790 кДж (428 ккал) энергии – достаточно, чтобы вскипятить 3 л воды или поддерживать горение лампочки мощностью 100 Вт на протяжении 5 часов.

Тот факт, что при такой благоприятной энергетике и обилии кислорода в атмосфере все вокруг не возгорается самопроизвольно, указывает на непонятное нежелание кислорода вступать в химические реакции. Дело заключается в химических связях между атомами в молекуле кислорода. Химия кислорода сложна, но она объясняет не только образование свободных радикалов в человеческом организме, но и невозможность самопроизвольного возгорания. Давайте немного поговорим об этом. В 1891 г. великий шотландский химик сэр Джеймс Дьюар обнаружил у кислорода магнитные свойства. Это открытие было сделано в жестокой борьбе за получение жидкого кислорода. Соревнование выиграл француз Луи Кайете, который добыл несколько капель жидкого кислорода накануне Рождества 1877 г., едва опередив своего швейцарского соперника Рауля Пикте. Годом позже Дьюар демонстрировал изумленной публике получение жидкого кислорода во время одного из пятничных вечеров в Королевском институте. Дьюар был звездой на этих вечерах, которые традиционно проходили в знаменитой аудитории, где многие приглашенные совершенно терялись перед бьющим в зале «фонтаном красноречия». Но Дьюар был не только одаренным исполнителем, но и одним из лучших экспериментаторов того времени. К середине 1880-х гг. он усовершенствовал свой метод и смог получить достаточно жидкого кислорода, чтобы подробно изучить его свойства. Вскоре он обнаружил, что жидкий кислород (на самом деле озон, O_3) притягивается к полюсам магнита. В 1891 г. на одном из пятничных вечеров Дьюар с присущим ему артистизмом демонстрировал аудитории свое открытие, используя сильный магнит и недавно созданный им вакуумный сосуд, который теперь во всех лабораториях мира называют сосудом Дьюара. Этот опыт стал классическим, его показывают студентам во многих университетах (вы можете найти его демонстрацию в Интернете). Жидкий кислород выходит из сосуда Дьюара, притягиваемый магнитом. Жидкость повисает в воздухе и налипает на магнит, образуя облако, которое прогибается

между полюсами магнита, а затем испаряется.

Что же при этом происходит? В 1925 г. Роберт Малликен смог объяснить магнитные свойства кислорода, применив сформулированную незадолго до того квантовую теорию. Магнитные свойства вещества объясняются спином неспаренного электрона, а как показал Малликен, в молекуле кислорода есть два неспаренных электрона[36]. Именно они определяют химические свойства этого элемента и усложняют получение молекулярным кислородом других электронов для образования химических связей (рис. 8). Из данного химического тупика есть два выхода. Во-первых, кислород может получить энергию от другой молекулы, возбужденной теплом или светом, что изменит спин одного из неспаренных электронов кислорода. Такое действие оказывают некоторые пигменты, что используется для фотодинамической терапии, основанной на способности активированного светом пигмента разрушать опухоли или другие патологические ткани.



[36] Вокруг вращающейся заряженной частицы образуется магнитное поле. Это справедливо и для электрического тока в катушке проволоки, и для единственного электрона в атоме. Теоретически все химические (ковалентные) связи образованы парами электронов. Электроны в паре обычно имеют противоположно направленные (антипараллельные) спины. Противоположные спины уравновешивают друг друга, так что молекула в целом спином не обладает. По этой причине большинство химических соединений не проявляют магнитных свойств. Обладающие магнитными свойствами атомы или молекулы, такие как железо или кислород, обязательно имеют хотя бы один неспаренный электрон, а такое электронное состояние, как мы видели, является неустойчивым. Однако в соответствии с законами квантовой механики структура кислорода с двумя неспаренными электронами значительно устойчивее, чем структура с обычной двойной связью, о которой всем нам рассказывали в школе (см. рис. 8).

Рис 8. **Заполнение электронных орбиталей в молекуле кислорода: (а) в основном состоянии («нормальный» кислород); (б) в возбужденном состоянии («синглетный» кислород). Крестиками обозначены пары электронов, а диагональными линиями — единичные электроны. Кружки — это электронные орбитали, пустые кружки — незанятые орбитали. В соответствии с правилом Хунда сначала электроны по одному заполняют все орбитали с конкретным уровнем энергии (показаны на одном уровне), и лишь после заполнения всех свободных орбиталей образуются пары электронов. Вот почему атомарный кислород (показан сбоку в каждом случае) содержит два неспаренных электрона. При слиянии электронных орбиталей в ходе образования молекулы кислорода действует тот же самое правило, поэтому кислород в основном состоянии имеет два неспаренных электрона с параллельными спинами. Из-за этого кислород может принимать только по одному электрону с антипараллельным спинами, что приводит к образованию пар электронов. В синглетном кислороде один один из неспаренных электронов, нарушив правило Хунда, изменяет направление спина и спаривается со вторым электроном, освобождая орбиталь с низким уровнем энергии. Вот почему синглетный кислород очень реакционноспособен.**

Изменение спина одного электрона приводит к образованию электронной пары и освобождению одной орбитали, что позволяет кислороду вступать в реакции (снимаются так называемые спиновые ограничения). Кислород в такой форме называют *синглетным кислородом* . Он быстро реагирует с органическими молекулами. Если бы синглетный кислород был единственной формой кислорода, он никогда бы не накапливался ни в атмосфере, ни в океане.

Второй способ заставить кислород вступать в химические реакции заключается в том, чтобы передавать ему дополнительные электроны по одному, так чтобы каждый из двух неспаренных электронов получил подходящего партнера независимо от другого. Это может делать железо, поскольку оно имеет собственные неспаренные электроны (которые объясняют его магнитные свойства) и существует в разных состояниях окисления, которые в нормальных условиях характеризуются примерно одинаковой энергетической стабильностью. (Отчасти дело в том, что атом железа большой и удаленные от ядра электроны связаны с ним не очень прочно.) Способность железа передавать электроны по одному объясняет его сродство к кислороду и ржавление железных изделий и минералов. С этим же связана необходимость прятать железо в организме в молекулярные ловушки. Некоторые другие металлы, например медь, которые тоже могут существовать в двух или нескольких степенях окисления, эффективно передают электроны кислороду и поэтому в свободном виде тоже опасны.

Живые системы вынуждены учитывать странные химические свойства кислорода и, чтобы заставить его реагировать, передают ему электроны по одному. Клетки научились разделять процесс окисления пищи на отдельные стадии, на каждой из которых выделяется некоторое количество энергии, запасаемой в виде молекул АТФ (см. главу 3). К сожалению, на каждой стадии могут выделяться одиночные электроны, способные присоединяться к кислороду с образованием супероксидных радикалов. Непрерывное возникновение супероксидных радикалов в клетках означает, что, как ни странно, дыхание таит в себе ту же опасность, что и облучение.

Когда мы находимся в состоянии покоя, от 1 до 2% поглощенного

клетками кислорода выделяется в виде супероксидных радикалов, а при физической активности этот показатель может достигать 10%. Эти цифры не кажутся угрожающими, но следует помнить, что при каждом вдохе мы поглощаем много кислорода. Взрослый человек с массой тела 70 кг за минуту вдыхает около четверти литра кислорода. Даже если лишь 1% превращается в супероксидные радикалы, за год человек производит 1,7 *килограмма* этих частиц. А из супероксидных радикалов в соответствии с приведенными выше реакциями могут возникать гидроксильные радикалы и пероксид водорода.

Они *могут* возникать, но возникают ли они на самом деле? Человеческий организм выработал эффективные механизмы устранения супероксидных радикалов и пероксида водорода до того, как они встретятся с железом и образуют гидроксильные радикалы (подробнее об этих механизмах мы поговорим в главе 10). Можно ли оценить, сколько гидроксильных радикалов все же образуется в организме, несмотря на указанные защитные механизмы?

К решению этой задачи можно подойти с двух сторон. Во-первых, теоретически мы способны рассчитать скорость образования гидроксильных радикалов на основе *оценочных значений* стационарной концентрации пероксида водорода и железа и известной кинетики реакции. По-видимому, в теле человека пероксид водорода и железо содержатся в стационарной концентрации около миллионной части грамма на килограмм массы тела. Это означает, что в организме образуется меньше 10^{-12} г гидроксильных радикалов на килограмм массы тела в секунду. Представить себе столь малую величину невозможно, но, если с помощью числа Авогадро перевести количество граммов в количество молекул, получаем значительно более понятное значение: в каждой клетке человеческого тела за секунду образуется примерно 50 гидроксильных радикалов[37]. Это означает, что за сутки каждая клетка выделяет 4 млн гидроксильных радикалов! Многие из них нейтрализуются тем или иным способом, а поврежденные молекулы ДНК или белков заменяются новыми, но со временем в организме, состоящем из 15×10^{12} клеток, накапливаются повреждения, которые вполне могут быть причиной старения.

Все хорошо, но пока это только теория. Если в клетках происходят такие серьезные повреждения, мы должны иметь возможность их измерить. Второй путь оценки количества выделяемых гидроксильных радикалов как раз и заключается в анализе нанесенных ими повреждений. Один метод анализа был разработан в конце 1980-х гг. Брюсом Эймсом и его группой в Беркли. Ученые следили за содержанием окисленных фрагментов расщепления ДНК в моче. Однако на этом пути возникает несколько сложностей. ДНК постоянно подвергается воздействию различных ферментов в нормальных процессах репликации и репарации, так что лишь некоторые типы окисленных фрагментов ДНК являются результатом действия гидроксильных радикалов, а другие могут возникать в нормальных физиологических процессах. Таким образом, мы должны точно знать, *какие* фрагменты являются результатом действия гидроксильных радикалов и какую часть всего набора фрагментов они составляют.

---

[37] Число Авогадро – количество молекул в одном моле любого вещества; численное значение $6{,}023 \times 10^{23}$. Один моль вещества – это его молекулярная масса, выраженная в граммах. Молекулярная масса гидроксильного радикала 17, так что моль гидроксильных радикалов весит 17 г. Это означает, что в 17 г гидроксильных радикалов содержится $6{,}023 \times 10^{23}$ гидроксильных радикалов. Средний объем клетки млекопитающего составляет от 10^{-9} до 10^{-8} мл. Данный расчет (с модификациями) взят из книги Холлиуэлла и Гаттриджа «Свободные радикалы в биологии и медицине», см. список литературы в конце книги.

Одно такое основание – *8-гидроксидезоксигуанозин* (8-OHdG) – химически модифицированная форма дезоксигуанозина (G в четырехбуквенном коде ДНК). Эймс и его коллеги измеряли концентрацию этого вещества в моче крыс, а затем на основании полученных данных пытались рассчитать число гидроксильных радикалов, которые «атакуют» ДНК в каждой клетке тела крысы. Они пришли к выводу, что за сутки в каждой клетке происходит до 10 тыс. таких «атак», но бóльшая часть повреждений ликвидируется, и поэтому 8-OHdG оказывается в моче. В более поздних исследованиях аналогичный анализ был выполнен на людях. В клетках человека, по-видимому, выделяется меньше гидроксильных радикалов, чем в клетках крыс, но все же число «атак» за сутки в одной клетке достигает нескольких тысяч. Это на несколько порядков меньше, чем приведенное выше расчетное значение (4 млн радикалов), однако не стоит забывать, что речь идет только о повреждениях ДНК, но не о возможных повреждениях липидов клеточных мембран или белков, которых в клетке значительно больше, чем ДНК.

Несмотря на сильный разброс данных, тот факт, что гидроксильные радикалы образуются и при дыхании, и под действием излучения, позволяет сравнивать между собой эти процессы. Джеймс Лавлок использовал примерно такие же значения для расчета эквивалентной дозы облучения, которую мы получаем в процессе дыхания. По его оценкам, за год в процессе дыхания в организме возникают такие же повреждения, как при однократном поглощении дозы в 1 зиверт (1 Дж/кг). Доза облучения при стандартном рентгенологическом обследовании грудной клетки составляет 50 мкЗв, так что год дыхания кислородом оказывается в 10 тыс. раз более опасным, чем рентген грудной клетки, или в 50 раз более опасным, чем все излучение, которое мы в норме получаем из самых различных источников за всю жизнь.

Да, цифры впечатляющие, но не совсем честные. Для начала, мы не знаем, подвергается ли «атакам» функциональная или так называемая мусорная ДНК, которая ничего не кодирует, но составляет преобладающую часть человеческой ДНК. Кроме того, между дыханием и облучением есть одно важное различие – начальная точка. Под действием излучения из воды сразу образуются гидроксильные радикалы, случайным образом распределенные во внутриклеточном пространстве. Поскольку в норме мы не подвергаемся высоким дозам радиоактивного излучения, у нас нет механизма немедленной защиты. Напротив, при дыхании поначалу образуются в основном супероксидные радикалы, которые менее реакционноспособны, чем гидроксильные, и у клеток больше времени для их уничтожения. Кроме того, супероксидные радикалы образуются в строго определенном месте, и клетки умеют от них защищаться. Возможно также, что существует некий порог репарации, связанный с силой повреждений. При дыхании повреждения в ДНК накапливаются медленно, так что практически все они могут быть исправлены. Понятно, что при сильном облучении, сопровождающимся большим количеством повреждений за короткий промежуток времени, ситуация совсем иная.

Однако на *качественном* уровне средства защиты от радиационной и кислородной интоксикации одни и те же. Гершман, Гилберт и другие ученые, занимавшиеся данным вопросом в 1950-х гг., это поняли и установили, что некоторые антиоксиданты помогали защитить мышь от летальной дозы рентгеновских лучей и кислородной интоксикации.

Разобраться в этом помогла одна удивительная бактерия, которая невероятно устойчива к ионизирующему излучению – в 200 раз устойчивее всем

известной кишечной палочки (*Escherichia coli*) и, возможно, в 3000 раз устойчивее человека. Это настолько неожиданно, что астрофизик Фред Хойл предположил, что эта бактерия попала на Землю из космоса. Хойл высказал свою идею в подтверждение теории панспермии (что означает «семена повсюду») в 1983 г. в книге «Разумная Вселенная». Споры бактерий настолько нечувствительны к излучению, что могут находиться в космосе, практически не испытывая влияния космических лучей. Это позволяет предположить, что жизнь *могла быть* привнесена на Землю из космоса. Идеи Хойла развил космолог Пол Дейвис в книге «Пятое чудо». Он считает, что такая высокая радиационная устойчивость имеет смысл только в том случае, если жизнь на какой-то стадии развития вынуждена была пройти через испытание излучением.

Маленький монстр, о котором пишут Хойл и Дейвис, представляет собой красноватую бактерию *Deinococcus radiodurans* , относящуюся к небольшому семейству из шести бактерий, и все они устойчивы к радиации. Эта бактерия является одним из самых радиационно устойчивых организмов на Земле. Впервые ее обнаружили в облученном консервированном мясе, а затем – в выветренных гранитных скалах почти безжизненной Антарктики, на стерилизованных излучением медицинских инструментах, а также во множестве вполне обычных мест, таких как комнатная пыль или экскременты животных. Бактерия устойчива не только к действию ионизирующего излучения, но и к разным другим типам физического и химического воздействия, включая ультрафиолетовое излучение, нагревание, высушивание и действие пероксида водорода и различных токсинов. Этот комплекс качеств, возможно, позволит использовать *D. radiodurans* для восстановления среды, пострадавшей от излучения и химического воздействия. Наличие коммерческого потенциала вызвало интерес к исследованиям генома (полного набора генов) данной бактерии. В ноябре 1999 г. в журнале *Science* Оуэн Уайт и большая группа ученых (в основном из Института геномных исследований в Роквилле, Мэриленд) опубликовали полную нуклеотидную последовательность ее генома. И теперь мы гораздо лучше понимаем, в чем дело.

Эта бактерия – химера, прекрасный пример способности природы быстро находить решение, исходя из уже существующих элементов, и придавать ему вид заранее продуманного плана. Здесь нет никакого волшебства, и космос тут ни при чем. Практически все механизмы репарации ДНК, имеющиеся у *D. radiodurans* , есть и у других бактерий, но они редко соединяются в одной клетке. Единственным уникальным свойством *D. radiodurans* является удивительно эффективная система удаления отработанного материала, с помощью которой все поврежденные молекулы удаляются из клетки до того, как они вновь встроятся в ДНК в процессе репарации или репликации. Удивительная живучесть бактерии объясняется наличием множества копий ее собственных генов, а также генов, полученных от других бактерий[38]. Большинству бактерий для счастливой жизни хватает всего нескольких

[38] Бактерии одного вида или родственных видов обмениваются генами при конъюгации, аналогичной половому размножению. Иногда эти гены являются частью хромосом, иногда частью кольцевых внехромосомных молекул ДНК, называемых плазмидами. Например, на плазмидах содержится большинство генов устойчивости к антибиотикам, что облегчает их распространение в бактериальной популяции. Кроме того, бактерии могут получать гены неродственных бактерий различными способами, включая прямое поглощение фрагментов ДНК из окружающей среды. Такой обмен генетической информацией называют горизонтальным (латеральным) переносом генов. Горизонтальный перенос генов затрудняет определение эволюционного родства между бактериями.

защитных механизмов, тогда как *D. radiodurans* собрала их все, причем во множестве копий. Это позволяет бактерии процветать в неблагоприятных условиях, где у нее значительно меньше конкурентов.

Так что, скорее всего, речь не идет ни о каком испытании космическим излучением, о котором говорил Дейвис. По-видимому, *Deinococcus* относительно недавно адаптировались к воздействию излучения. В статье в *Science* Уайт с коллегами сравнили геном *D. radiodurans* с геномами других бактерий и обнаружили, что ее ближайшим родственником является экстремальный термофил *Thermus thermophilus* . Из 175 генов *T. thermophilus* 143 имеют двойников в клетках *D. radiodurans* . Возможно, устойчивость бактерии к широкому спектру неблагоприятных воздействий возникла в результате модификации систем, изначально предназначавшихся для жизни при высокой температуре.

Здесь следует сделать одно важное замечание, к которому мы еще вернемся позднее. Гены, защищающие клетки от ионизирующего излучения, также оберегают от кислородной интоксикации и от многих других типов стресса, таких как нагревание, инфекция, тяжелые металлы или токсины. Человеческие гены, активированные излучением, защищают от кислородной интоксикации, малярии и отравления свинцом. Причина такой перекрестной защиты заключается в том, что многие стрессовые воздействия в клетках развиваются по одинаковому патологическому пути, и поэтому одни и те же механизмы могут защищать от разных видов стресса. Этот общий патологический путь представляет собой *окислительный стресс* – нарушение равновесия между производством свободных радикалов и антиоксидантной защитой. Однако окислительный стресс – не только патологический процесс, но и *сигнал* ,сообщающий клетке об опасности. Таким образом, это одновременно и угроза, и сигнал, позволяющий противостоять этой угрозе. Так, бомбардировка Перл-Харбора японскими войсками была одновременно актом агрессии и сигналом Америке о необходимости вступить в войну.

Интеграция различных защитных механизмов для борьбы с окислительным стрессом позволяет предположить, что жизнь могла изобрести пути противостояния кислородной интоксикации задолго *до появления* кислорода в атмосфере – под воздействием ионизирующего излучения. Мы уже пришли к выводу, что увеличение концентрации кислорода в воздухе не было причиной массового исчезновения живых организмов в докембрийском периоде и после него. Поскольку кислород, безусловно, токсичен, жизнь должна была каким-то образом адаптироваться к этой угрозе заранее. Может ли быть, что жизнь сначала адаптировалась к космическому излучению и это стало основой адаптации к другим источникам опасности? Если это так, то Фред Хойл и Пол Дейвис были в определенном смысле правы. Жизнь действительно была подвергнута испытанию радиацией, но это произошло не в космосе, а на Земле, и не недавно, а 4 млрд лет назад.

Такой сценарий подтверждается открытиями, сделанными на Марсе с помощью космического аппарата «Викинг» в 1976 г. «Викинг» был оборудован инструментами для проведения трех экспериментов с целью поиска признаков жизни в марсианской почве. Результаты экспериментов не позволили сделать однозначных выводов, и корректность интерпретации обсуждается до сих пор. Однако результаты одного эксперимента, хотя и не давали очевидного ответа, оказались совершенно неожиданными. Эксперимент должен был выявить различия в составе газовой смеси, производимой микробами и химическими процессами. Образцы поверхности Марса инкубировали в сухой, чуть влажной

или очень влажной среде, а затем в них анализировали газовую фазу. Предварительно образцы обрабатывали питательным бульоном, состоящим из смеси органических соединений и неорганических солей, которую Гилберт Левайн (один из ученых, стоявших у истоков создания «Викинга» и активный защитник идеи существования марсианской жизни) назвал «куриным бульоном». Эксперимент проходил в два этапа. Сначала с бульона снимали крышку, чтобы выходящие из него пары воды увлажнили почву в емкости с образцом. Затем на почву выливали небольшое количество бульона, чтобы запустить метаболизм любых присутствующих в образце организмов.

К удивлению ученых, удаление крышки сразу приводило к выделению из марсианской почвы большого количества кислорода – в 130 раз больше, чем показывали предварительные расчеты. Ученые решили, что бульон, возможно, стимулировал процесс фотосинтеза, однако те же самые реакции происходили и в темноте, и даже после того, как образцы выдерживали при температуре 145 °C на протяжении 3,5 часа, чтобы убить всех микробов. Но когда после активной фазы выделения кислорода к образцу добавляли свежий бульон, кислород больше не выделялся, что свидетельствовало о завершении процесса. Хотя этот эксперимент напрямую не отрицает наличие в почве живых организмов, его легче объяснить в рамках химии, чем биологии. По-видимому, химический состав почвы был очень богатым, поскольку выделение газа наблюдалось даже при добавлении простой воды. После некоторых размышлений ученые пришли к выводу, что в образцах почвы содержались супероксиды и пероксиды, образовавшиеся под действием ультрафиолетового излучения на атмосферу или на саму почву. Этот вывод был подтвержден анализом химического состава горных пород.

Что же произошло на Марсе? Можно предположить, что гидроксильные радикалы, пероксид водорода и супероксидные радикалы возникали на протяжении длительного времени в результате расщепления воды в почве или в атмосфере под действием ультрафиолетового излучения. Поскольку воды больше не было, эти активные соединения стали взаимодействовать с железом и другими минеральными веществами в почве, что привело к образованию ржавчины и придало планете характерный красный цвет. На Земле эти соединения, скорее всего, разложились бы, но в сухих и стерильных условиях на Марсе они сохранились. Когда с емкости с бульоном снимали крышку, замершие химические реакции сразу доходили до конца. При распаде неустойчивых оксидов железа «законсервированные» радикалы вступали в реакции, заставляя горные породы выделять воду и кислород. Забавно, но героям из научно-фантастических романов, желающим обезвредить почву и наполнить марсианский воздух кислородом, понадобилось бы лишь немного теплой воды, и Красная планета могла бы стать голубой.

Из всего сказанного следует, что Марс находится в состоянии сильного окислительного стресса. Хотя в его неплотной атмосфере содержится лишь 0,15% кислорода, развитие любых гипотетических форм марсианской жизни ограничено токсичностью различных форм кислорода, образовавшихся под воздействием космического излучения. И если это так, на Земле 4 млрд лет назад имела место точно такая же ситуация. Земля расположена ближе к Солнцу и подвержена более интенсивному воздействию излучения. Пока не было кислорода, отсутствовал и озоновый слой, и жесткие ультрафиолетовые лучи проникали до самой поверхности Земли. Но традиционная точка зрения о том, что континенты и мелкие моря были простерилизованы космическими лучами, больше не выдерживает критики. Новые факты доказывают, что устойчивость к кислороду и излучению появилась у самых первых земных организмов.

Значение этого факта для эволюции и для нашей с вами жизни чрезвычайно велико, о чем мы и поговорим в последующих главах.

Глава седьмая. Зеленая планета. Излучение и эволюция фотосинтеза

В романе «Автостопом по галактике» Земля упоминается как весьма незначительная сине-зеленая планета, вращающаяся вокруг небольшой желтой звезды где-то на неизученных окраинах западного спирального рукава Галактики. Высмеивая наше антропоцентрическое восприятие Вселенной, Дуглас Адамс оставляет Земле право гордиться одним-единственным достижением – фотосинтезом. Синий – цвет воды, сырьевого материала для фотосинтеза. Зеленый – цвет хлорофилла, удивительного вещества, превращающего энергию света в химическую энергию растительных клеток. И наше маленькое желтое Солнце обеспечивает Землю (возможно, за исключением Англии) всей необходимой энергией. Скальпель Адамса точен: именно фотосинтез сформировал наш мир. Без фотосинтеза не было бы не только травы и деревьев: в воздухе отсутствовал бы кислород, а без кислорода нет наземных животных, полового размножения, разума и сознания и никаких прогулок по галактике.

Мир в такой степени зависит от зеленой машины фотосинтеза, что за деревьями можно не разглядеть леса – не увидеть самого главного. В процессе фотосинтеза солнечный свет используется для расщепления воды, что, как мы видели, совсем не просто и не безопасно: то же самое происходит и под действием излучения. Хлорофилл придает солнечному свету разрушительную мощь рентгеновских лучей. Побочным продуктом этой реакции является токсичный газ кислород. Почему нужно расщеплять прочную молекулу воды с выделением ядовитого продукта, если можно расщепить что-нибудь более податливое, такое как сероводород или растворенные соли железа, и получить гораздо менее опасные продукты?

Один вариант ответа находится быстро. Расщепление воды при фотосинтезе дает живым организмам гораздо больше возможностей, чем гидротермальная активность – основной источник сероводорода и солей железа. В современных условиях объем всех органических соединений углерода, производимых в гидротермальных источниках, составляет около 200 млн тонн в год, тогда как объем углерода, превращаемого растениями, водорослями и цианобактериями в сахара́ в процессе фотосинтеза, оценивается в миллион миллионов тонн в год – в 5000 раз больше. Хотя в отдаленном прошлом вулканическая активность на нашей планете, безусловно, была выше, изобретение оксигенного фотосинтеза увеличило объем производства органической материи на два или три порядка. После изобретения оксигенного фотосинтеза бессмысленно было оглядываться назад. Но это понятно только теперь. Описанный Дарвином естественный отбор – движущая сила эволюции – не обладает предсказательной силой. Невозможно представить себе даже самую выгодную «конечную» адаптацию, путь к которой не проходит через последовательные этапы, и каждый из них дает организму определенное преимущество. В случае оксигенного фотосинтеза на промежуточных этапах должны были сформироваться мощные молекулярные механизмы расщепления воды под действием солнечного света. Если биологическая система позволяет

расщепить воду, значит, она может расщепить все что угодно. Такое мощное оружие нужно хранить под замком, иначе оно уничтожит все другие внутриклеточные молекулы. И если первый механизм расщепления воды не был соответствующим образом отделен от других структур клетки, что вполне логично для первой стадии совершенно нового процесса, трудно представить себе, какие преимущества он мог обеспечивать. А кислород? До того как клетки научились выполнять оксигенный фотосинтез, они должны были уметь защищаться от токсичного побочного продукта этого процесса, иначе они бы погибли, как современные анаэробы в присутствии кислорода. Но как они могли адаптироваться к кислороду, если его еще никто не производил? Возникает мысль о «кислородном холокосте», однако мы уже поняли, что эта гипотеза не подтверждается никакими геологическими данными.

В рамках традиционного представления о развитии жизни на нашей планете затраты на расщепление воды и производство кислорода и связанные с ними трудности представляют собой эволюционный парадокс. Обычно решение этой загадки видят в естественном отборе. Допустим, в какой-то момент запасы сероводорода и растворенного железа подошли к концу, и жизнь вынуждена была адаптироваться к другому источнику энергии, такому как вода. Возможно, но при таком способе рассуждений возникает замкнутый круг. Гигантские геохимические запасы сероводорода и железа могли подойти к концу только в результате окисления каким-нибудь веществом, и самым вероятным (если не единственным) кандидатом на эту роль является кислород. Но до изобретения фотосинтеза в атмосфере *не было* свободного кислорода. Только фотосинтез может произвести ощутимое количество свободного молекулярного кислорода (O_2). Таким образом, единственный путь создания достаточно сильного давления, благоприятствующего эволюции фотосинтеза, проходит через фотосинтез.

Однако этот аргумент не только бессмысленный, но и просто неверный. Анализ биомаркеров цианобактерий показывает, что оксигенный фотосинтез эволюционировал более 2,7 млрд лет назад. Но растворенное в океанах железо продолжало осаждаться в виде полосатых гор еще как минимум миллиард лет (см. главу 3). Так что никак нельзя утверждать, что запасы солей железа подошли к концу. Аналогичным образом, высокая концентрация сероводорода в океанских глубинах сохранялась вплоть до появления первых крупных животных, вендобионтов, и периодически обнаруживается еще и сегодня (см. главу 4). Так что приходится заключить, что оксигенный фотосинтез появился до исчерпания запасов железа и сероводорода, по крайней мере во *всепланетном* масштабе.

Как и почему он появился? Если вы внимательно читали предыдущую главу, вы должны знать ответ на этот вопрос. Некоторые косвенные данные указывают на то, что такой же окислительный стресс, как на Марсе (см. главу 6), стал причиной эволюции фотосинтеза на Земле. Детали этого процесса удивительно интересны и позволяют понять происхождение устойчивости к токсическому действию кислорода – по-видимому, неотъемлемому свойству самых первых форм жизни на Земле. Первые известные бактерии не производили кислород в процессе фотосинтеза, но могли «дышать» кислородом, иными словами, производить энергию за счет дыхания кислородом еще до появления этого газа в воздухе. Чтобы понять, как это возможно и какое отношение это имеет к нашей сегодняшней жизни, следует изучить механизм фотосинтеза и пути его эволюции.

Среди всех форм фотосинтеза только знакомый нам оксигенный

фотосинтез в растениях, водорослях и цианобактериях является источником кислорода. Все другие формы так называемого *аноксигенного* фотосинтеза не производят кислород и являются более древними и более простыми по сравнению с оксигенной формой. Перед растениями не стоит задача произвести для нас кислород, им фотосинтез нужен для получения энергии и атомов водорода. Все формы фотосинтеза объединяет одно: они используют солнечную энергию для производства химической (в форме АТФ), необходимой для соединения водорода с углекислым газом с последующим синтезом углеводов. Разные формы фотосинтеза используют разные источники водорода: это может быть вода, сероводород, соли железа или любое химическое вещество, содержащее водород.

В целом в процессе фотосинтеза в растениях углекислый газ (CO_2) из воздуха превращается в простые органические молекулы, такие как сахара (общая формула CH_2O). Затем в митохондриях эти сахара сжигаются с образованием дополнительного АТФ (см. главу 3), а также превращаются в другие углеводы, липиды, белки и нуклеиновые кислоты, из которых строятся клетки. В главе 5 мы узнали о самом распространенном на планете ферменте Рубиско, который включает водород в молекулу углекислого газа. Однако, чтобы фермент работал, его нужно снабжать исходными материалами. Углекислый газ содержится в воздухе и растворен в океанской воде, так что с ним все просто. Получить водород сложнее – он очень быстро вступает в реакции (особенно с кислородом с образованием воды) и настолько легкий, что улетучивается в космическое пространство. Таким образом, для доставки водорода нужна специализированная система. На самом деле в этом и заключается суть фотосинтеза, но на протяжении многих лет никто ее не понимал. Забавно, что ученые открыли механизм фотосинтеза только тогда, когда поняли, откуда берется кислород.

При оксигенном фотосинтезе водород происходит из воды, а вот происхождение кислорода точно неизвестно. Из суммарного уравнения фотосинтеза следует, что кислород берется либо из углекислого газа, либо из воды:

$$\mathbf{CO_2 + 2H_2O \rightarrow (CH_2O) + H_2O + O_2}$$

Сначала ученые думали, что кислород происходит из углекислого газа. Это вполне логичное, но, как оказалось, совершенно неверное предположение. Ошибка была обнаружена в 1931 г., когда Корнелис ван Нил показал, что один штамм фотосинтезирующей бактерии в присутствии света использует углекислый газ и сероводород (H_2S) для производства углеводородов и серы, но при этом не выделяет кислород:

$$\mathbf{CO_2 + 2H_2S \rightarrow (CH_2O) + H_{,2}O + 2S}$$

На основании химического сходства между молекулами H_2S и H_2O он предположил, что растения могут извлекать кислород вовсе не из углекислого газа, а из воды и что суть фотосинтеза в обоих случаях одна и та же. Справедливость этого предположения в 1937 г. доказал Роберт Хилл, который обнаружил, что при замене углекислого газа феррицианидом железа (который не содержит кислорода) растения перестают расти, но продолжают производить кислород. Наконец, в 1941 г., когда был выделен тяжелый изотоп кислорода ^{18}O,

Сэмюэл Рубен и Мартин Кеймен попробовали выращивать растения на воде, содержащей тяжелый изотоп кислорода. Выделяемый растениями кислород состоял исключительно из тяжелого изотопа, происходившего из воды. Это позволило окончательно подтвердить, что кислород при фотосинтезе берется не из углекислого газа, а из воды.

Таким образом, при оксигенном фотосинтезе из воды экстрагируются атомы водорода (точнее, протоны (H^+) и электроны (e^-)), а ненужный растениям кислород выделяется в воздух. Воду расщеплять трудно, поэтому единственное преимущество заключается в ее доступности. Для экстракции протонов и электронов из воды нужно гораздо больше энергии (примерно в полтора раза), чем для их извлечения из сероводорода. Для получения этой дополнительной энергии необходим специальный «высоковольтный» молекулярный механизм, который, по-видимому, эволюционировал на основе «низковольтного» фотосинтетического аппарата, ранее применявшегося для расщепления сероводорода. Чтобы понять, как это произошло, нужно подробнее изучить механизм фотосинтеза.

Вне зависимости от того, какая молекула (сероводород или вода) является источником атомов водорода, возбуждение атомов происходит за счет энергии электромагнитного излучения, которое мы называем солнечным светом. Все электромагнитные лучи, включая свет, состоят из множества фотонов, каждый из которых обладает определенной энергией. Энергия фотона связана с длиной волны света, измеряемой в нанометрах. Чем меньше длина волны, тем больше энергия. Это означает, что фотоны ультрафиолетового света (длина волны менее 400 нм) обладают более высокой энергией, чем фотоны красного света (длина волны от 600 до 700 нм), которые, в свою очередь имеют бóльшую энергию, чем инфракрасные фотоны (длина волны 800 нм).

Взаимодействие света с веществом происходит на уровне фотонов. В процессе фотосинтеза фотоны поглощаются молекулой хлорофилла. Но хлорофилл поглощает не любые фотоны: его возможности определяются структурой связей в молекуле. Хлорофилл растений поглощает фотоны красного света с длиной волны 680 нм. Хлорофилл аноксигенной пурпурной фотосинтезирующей бактерии *Rhodobacter sphaeroides* относится к другому типу и поглощает фотоны с меньшим уровнем энергии из инфракрасного диапазона (длина волны 870 нм)[39].

Когда хлорофилл поглощает фотон, его внутренние связи получают дополнительную энергию, что приводит к выталкиванию электрона из молекулы. При потере электрона хлорофилл переходит в неустойчивую, реакционноспособную форму. Однако он не может возвратиться в исходное состояние, просто вернув себе свой электрон. Электрон исчезает в молекуле расположенного поблизости белка и передается по цепочке связанных белков – как мяч в регби, переданный через все поле по цепочке игроков[40]. Энергия

[39] Поскольку растения поглощают красный свет и отражают синий и желтый, нам они кажутся зелеными. На самом деле, хлорофилл – не единственная светопоглощающая молекула. Другие пигменты, такие как каротиноиды, тоже поглощают свет с разной длиной волны и передают его энергию хлорофиллу. Именно общий спектр поглощения всех пигментов придает растениям зеленую окраску.

[40] Электрон движется по электрохимическому градиенту от соединений с низким сродством к электронам (с низким редокс-потенциалом) к соединениям с высоким сродством к электронам (с высоким редокс-потенциалом). Электронтранспортная цепь представляет собой набор белков и других молекул, способных передавать электроны и связанных между собой в порядке

этого электрона используется для синтеза АТФ, как при митохондриальном дыхании.

Присвоение электрона можно приравнять к присвоению половины атома водорода, поскольку атом водорода состоит всего из одного протона и одного электрона. Чтобы присоединить протон, нужно приложить еще немного усилий. В результате электростатических перестроек положительно заряженный протон (из воды в случае оксигенного фотосинтеза) следует за отрицательно заряженным электроном. В конечном итоге протон и электрон при помощи Рубиско соединяются в атоме водорода в молекуле сахара.

А что происходит с хлорофиллом? Потеряв электрон, он становится гораздо более активным и пытается отнять электрон у ближайшего подходящего донора. Остановить хлорофилл можно так же, как мифического дракона, которого кормили прекрасными девственницами, дабы он не причинял вреда соседним землям. Источником подходящих девственниц – электронов в случае хлорофилла – могут быть любые находящиеся в изобилии химические жертвы, такие как вода, сероводород или железо. Проглотив электрон, хлорофилл возвращается в нормальное состояние, пока новый фотон не запустит следующий цикл реакций.

Какой донор электронов – сероводород, железо или вода – будет задействован в фотосинтезе, зависит от энергии поглощенных хлорофиллом фотонов. Хлорофилл пурпурных бактерий может поглощать только инфракрасные лучи с низким уровнем энергии. Это позволяет извлекать электроны из сероводорода и железа, но не из воды. Чтобы добыть электрон из воды, нужна дополнительная энергия, которую могут обеспечить фотоны с более высоким уровнем энергии. Для этого нужно изменить структуру хлорофилла таким образом, чтобы он стал поглощать не инфракрасный, а красный свет.

Вопрос стоит следующим образом: почему структура хлорофилла изменилась так, что он смог поглощать красный свет и расщеплять воду, в то время как уже существовал хлорофилл пурпурных бактерий, способный экстрагировать электроны из находившихся в изобилии сероводорода и солей железа? В частности, какие внешние условия способствовали эволюции нового и более мощного хлорофилла, способного окислять воду и многие составляющие элементы клетки, тогда как старый хлорофилл был менее реакционноспособным и менее опасным, но мог окислять сероводород?

Техническая сторона вопроса удивительно проста. По данным Роберта Бленкеншипа из Университета Аризоны и Хаймана Гартмана из Института биологических исследований в Беркли (Калифорния), совсем небольшие изменения структуры бактериального хлорофилла могут привести к значительному сдвигу спектра поглощения. Всего два небольших изменения структуры – и бактериохлорофилл *a* (максимум поглощения при 870 нм) превращается в бактериохлорофилл *d* (максимум поглощения при 716 нм). В 1996 г. в статье в журнале *Nature* Хидеаки Миясита и его коллеги из Института морской биотехнологии в Камаиси (Япония) сообщали, что хлорофилл *d* является основным фотосинтетическим пигментом бактерии *Acaryochloris marina* , которая расщепляет воду с выделением кислорода. Таким образом, промежуточное звено между бактериохлорофиллом и растительным

возрастания электрохимического потенциала. Обычно электроны плавно проходят по цепи от одного конца до другого, но иногда кислород выхватывает их и превращается в супероксидный радикал. На некоторых участках цепи переход электрона от одной молекулы к другой обеспечивает достаточное количество энергии для производства АТФ.

хлорофиллом не только возможно, но и существует на самом деле. Чтобы превратить хлорофилл *d* в главный фотосинтетический пигмент растений, водорослей и цианобактерий – хлорофилл *a* , поглощающий свет с длиной волны 680 нм, – остается сделать еще один шаг.

Таким образом, технически эволюционные стадии превращения бактериохлорофилла в хлорофилл растений вполне осуществимы. Остается вопрос, почему произошло это превращение? Хлорофилл, поглощающий свет с длиной волны 680 нм, гораздо хуже поглощает свет с длиной волны 870 нм. И поэтому он гораздо менее эффективно расщепляет сероводород, так что содержащие его бактерии оказываются в невыгодном положении по сравнению с теми, которые сохраняют исходную версию хлорофилла. Хуже того, переключение на расщепление воды вынуждает бактерию каким-то образом избавляться от токсичного кислорода и всех свободных радикалов, возникающих по ходу процесса, как под действием радиации. Если жизнь не прогнозирует будущее, как она преодолевает негативные последствия таких изобретений?

Хлорофилл экстрагирует электроны из воды по одному. Для этого он должен поглотить четыре фотона и потерять по очереди четыре своих электрона, каждый раз отнимая электрон у одной из двух молекул воды[41]. Общее уравнение расщепления воды выглядит следующим образом:

$$2H_2O \rightarrow O_2 + 4H^+ + 4e^-$$

Кислород выделяется только на последней стадии процесса. Скорость экстракции электронов хлорофиллом зависит от скорости поглощения фотонов. Поскольку стадии процесса идут последовательно, неизбежно в качестве промежуточных продуктов образуются активные свободные радикалы, хотя бы на короткое время.

Для растений это чрезвычайно опасно. При экстракции электронов из воды образуются реакционноспособные промежуточные формы кислорода. Некоторые из них могут выходить из реакционных центров и повреждать соседние молекулы. Но даже если они не выделяются, на заключительной стадии в клетке накапливается большое количество кислорода. В листьях современных растений концентрация кислорода может в три раза превышать концентрацию кислорода в воздухе. Крошечные цианобактерии тоже отравляют себя и окружающее пространство кислородом. По-видимому, то же самое происходило и в те далекие времена, когда в воздухе еще не было кислорода. Неизбежно какая-то часть этого кислорода превращается в супероксидные радикалы. Риск чрезвычайно высок. В любой момент система может перестать функционировать. Ближайшая аналогия – атомная электростанция. Если реакторы герметичны, система безопасна, но, если происходит утечка радиации, может случиться катастрофа такого масштаба, как в Чернобыле. И в ядерной энергетике, и в оксигенном фотосинтезе запас надежности весьма невелик, но

---

[41] Как обычно, в реальности все несколько сложнее. На самом деле для оксигенного фотосинтеза необходим второй светочувствительный центр. Один реакционный центр не может перекрыть широкую химическую пропасть и сразу переправить электроны из воды на молекулу углекислого газа, для этого нужна согласованная работа двух центров. Центры сопрягаются в соответствии с так называемой Z-схемой, и каждый в одном цикле поглощает четыре фотона. Таким образом, для получения одной молекулы кислорода требуется восемь фотонов света.

потенциальные преимущества – неограниченный источник энергии – огромны.

Для надежной работы такого механизма реакционноспособные промежуточные соединения, образующиеся при расщеплении воды, должны быть заключены внутри какой-то структуры, которая не позволяет им выйти наружу до момента выделения молекулярного кислорода. Такая структура *действительно существует* , и именно поэтому фотосинтез возможен. Эта структура состоит из белков и называется *кислород-выделяющим* , или *водорасщепляющим , комплексом* (*ферментом*).Вода прочно связывается в этом белковом комплексе, и из нее по одному выделяются электроны. Но комплекс этот необычный. В нем есть старый, как мир, секрет. Он возвращает нас больше чем на 2,7 млрд лет назад, в те времена, когда еще не существовало никакого фотосинтеза и в воздухе не было кислорода. Это секретный ключ, открывший дверь и впустивший на Землю жизнь. Без него наша планета осталась бы такой же бесплодной, как Марс.

Структура кислород-выделяющего комплекса (КВК) очень похожа на структуру антиоксидантного фермента *каталазы* . По виду КВК можно сказать, что он образовался из двух связанных между собой молекул каталазы[42]. Если это действительно так, значит, каталаза появилась раньше КВК. В таком случае хронология событий могла быть следующей. Каталаза возникла рано, когда на Земле еще отсутствовал кислород. В какой-то момент две молекулы каталазы оказались связанными друг с другом и образовали кислород-выделяющий комплекс, в котором расщепление воды происходило безопасным образом. Наличие этой системы позволило реализовать оксигенный фотосинтез, и в результате атмосфера начала пополняться кислородом. Жизнь подверглась серьезному окислительному стрессу. К счастью, она уже умела защищаться, поскольку уже создала как минимум один антиоксидантный фермент – каталазу. Кажется, все складно? Но подождите минуточку. Каталаза возникла до фотосинтеза, когда в атмосфере еще отсутствовал кислород, но окислительный стресс уже был. Возможно ли такое? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно понять, как работает каталаза.

Каталаза отвечает за устранение пероксида водорода, который, как мы обсудили в главе 6, является потенциальным убийцей бактерий. Практически все аэробные организмы имеют каталазу, и даже некоторые анаэробные бактерии, которые боятся кислорода как чумы, синтезируют некоторое количество этого фермента. Каталаза работает невероятно быстро. Без каталазы и без железа пероксид водорода расщепляется на воду и кислород за несколько недель. Растворенное железо катализирует расщепление пероксида водорода до гидроксильных радикалов и, в конечном итоге, до воды в соответствии с реакцией Фентона (см. главу 6). Если железо включено в молекулу пигмента, такого как гем в составе гемоглобина, скорость расщепления пероксида

---

[42] У нас нет неопровержимых доказательств, но кое-что нам известно. Во-первых, механизмы реакций очень похожи. И каталаза, и ВРК связывают две идентичные молекулы (либо $2H_2O_2$, либо $2H_2O$), которые затем реагируют между собой по очень похожей схеме и выделяют кислород. Во-вторых, оба фермента содержат в своем центре кластеры марганца. Хайман Гартман и другие отмечали, что марганцевый центр каталазы очень напоминает по структуре *половину* марганцевого центра КВК, так что действительно КВК мог образоваться в результате связывания двух молекул каталазы. Однако может оказаться, что структурное сходство между каталазой и КВК – всего лишь совпадение или результат конвергентной эволюции, как эволюция крыльев на основе разных структур у насекомых, птиц и летучих мышей. Но даже если сходство *является* доказательством генетического родства, мы пока не можем исключить, что это каталаза образовалась из КВК, а не наоборот.

водорода возрастает в 1000 раз. Если гем включается в белок, как в случае каталазы, пероксид водорода напрямую и безопасно расщепляется на воду и кислород, а скорость этого процесса примерно в 100 млн раз выше, чем в присутствии только железа.

Известно несколько типов каталаз. В большинстве клеток животных наличествует форма с четырьмя гемовыми группами в центре. Некоторые микробы имеют другую форму каталазы, содержащую не железо, а марганец. Несмотря на различия в структуре, оба фермента работают очень быстро, и оба справедливо называются каталазами, поскольку катализируют одну и ту же реакцию – взаимодействие двух молекул пероксида водорода с образованием кислорода и воды:

$$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$$

Эта простая реакция может многое рассказать о том, какие условия существовали на Земле 3,5 млрд лет назад. Точно такая же реакция происходит между двумя молекулами пероксида водорода и без катализатора, только в присутствии каталазы она протекает в 100 млн раз быстрее. Участие в реакции двух молекул пероксида водорода означает, что действие каталазы особенно эффективно при высокой концентрации пероксида водорода, когда существует большая вероятность столкновения двух молекул. Таким образом, каталаза быстро снижает высокую концентрацию пероксида водорода, но слабо справляется с уничтожением следовых количеств пероксида водорода или поддержанием его стабильно низкой концентрации.

Большинство современных аэробных организмов синтезирует ферменты из группы *пероксидаз* , которые расщепляют пероксид водорода в низкой концентрации. Эти ферменты действуют совершенно иначе. Они не соединяют между собой две молекулы пероксида водорода, а с помощью антиоксидантов, таких как витамин С, превращают единственную молекулу пероксида водорода в две молекулы воды без выделения кислорода. Большинство аэробных клеток содержат ферменты обоих типов и расщепляют пероксид водорода двумя путями. Каталаза используется для расщепления основного количества пероксида водорода, а пероксидаза ликвидирует остатки.

Можно догадаться, что каталаза работает при значительных колебаниях концентрации субстрата. Это высокоспециализированный фермент: он действует лишь на одну мишень и с очень высокой скоростью. Такая невероятная эффективность, конечно же, неслучайна. Представьте себе богослова XVIII в. Уильяма Палея, обнаружившего не свои знаменитые часы, а ядерный реактор и пытающегося объяснить их устройство не гением Мастера, а случайным стечением обстоятельств[43].

В строении и происхождении каталазы нет ничего случайного. Если этот фермент существовал на Земле до появления фотосинтеза, значит, на Земле был и пероксид водорода, причем в изобилии. Скажем прямо, это заявление противоречит интуиции. Действительно ли на первозданной Земле могло быть

---

[43] Английский богослов Уильям Палей в книге «Естественная теология» доказывал существование Творца. В частности, он писал, что, если мы находим на улице часы, мы не думаем, что это ураган собрал воедино множество мельчайших деталей; но строение часов намного проще строения любого самого примитивного живого существа, которое никак не могло появиться случайно. – *Примеч. пер.*

столько пероксида водорода, что это стимулировало эволюцию каталазы?

Как мы уже знаем (см. главу 6), в марсианской почве содержится много пероксидов железа. Однако это ничего не говорит о том, с какой скоростью эти соединения появлялись на первозданной Земле. Конечно, они возникали (Земля расположена ближе к Солнцу, следовательно, ей достается больше ультрафиолетовых лучей), но количество пероксида водорода определяется соотношением скоростей его образования и распада, которое, в свою очередь, зависит от условий в атмосфере и в океане. Хотя существование каталазы указывает на обилие пероксида водорода, окончательные выводы делать рано. К счастью, у нас есть и другие данные, и они не только подтверждают идею о том, что фотосинтез возник как реакция на окислительный стресс, но и объясняют некоторые застарелые парадоксы.

Один из ведущих специалистов по атмосферным процессам Джеймс Кастинг (теперь из Университета Пенсильвании) в 1980-х гг. работал в Научно-исследовательском центре Эймса (Калифорния) в составе НАСА. Он пытался ответить на вопрос, сколько пероксида водорода было в атмосфере Земли на ранних этапах ее существования. Но его интересовала не эволюция фотосинтеза, а временные этапы изменения концентрации кислорода в атмосфере.

Как мы обсуждали в главе 3, в некотором приближении мерой концентрации кислорода в воздухе может служить степень вымывания железа из ископаемых почв. Поскольку в бескислородной среде железо находится в растворимой форме, оно вымывается из почвы дождевой водой. По мере накопления кислорода железо превращается в нерастворимую ржавчину, которая не вымывается. Поэтому теоретически содержание железа в ископаемых почвах отражает содержание кислорода в атмосфере. Из анализа ископаемых почв следует, что кислород в атмосфере начал накапливаться более 3 млрд лет назад (задолго до значительного повышения его концентрации 2 млрд лет назад). И это не соответствует результатам, полученным при анализе изотопных подписей серы (см. главу 3) или других образцов, таких как полосатые железные горы, красноцветные отложения и урановые руды. Кастинг заинтересовался причиной этого несоответствия.

В ранних исследованиях ископаемых почв постулировалось, что самым сильным окислителем, растворенным в дождевой воде, всегда был сам кислород. Кастинг решил проверить это утверждение и предположил, что до появления кислорода в атмосфере самым сильным окислителем в дождевой воде был пероксид водорода. В подробной теоретической статье, написанной совместно с Генрихом Холландом и Джозефом Пинто из Гарварда, он привел расчет скорости расщепления воды под действием ультрафиолетового излучения в различных условиях. Кроме того, он учитывал растворимость продуктов распада (таких как пероксид водорода) в каплях дождя и определял их вероятную стационарную концентрацию в дождевой воде и в озерах.

По расчетам Кастинга выходило, что в наиболее вероятных условиях, существовавших на Земле 3,5 млрд лет назад (высокая концентрация углекислого газа, менее 0,1% современного содержания кислорода и отсутствие озонового слоя), скорость прироста концентрации пероксида водорода (рассчитанная по разнице скоростей образования и удаления в химических реакциях или под действием дождевой воды) должна была составлять 100 млрд молекул в секунду на квадратный сантиметр. Цифра эта кажется невероятной, но давайте просто запомним, что пероксида водорода в атмосфере было очень много. Говорят ведь, что в одном стакане воды больше молекул, чем стаканов

воды во всех океанах. Поэтому, думаю, вы не очень сильно удивитесь, если узнаете, что масса 100 млрд молекул пероксида водорода составляет около 56×10^{-12} г[44]. Чтобы как-то оценить эти значения, Кастинг рассчитал, что растворенный пероксид водорода (который растворяется гораздо лучше кислорода) составляет от 1 до 6% общего содержания окислителей в современной дождевой воде. Нет причин думать, что 3 млрд лет назад его содержание было ниже, скорее наоборот, поскольку интенсивность ультрафиолетового излучения на поверхности Земли была в 30 раз выше.

Такое высокое содержание пероксида водорода должно было вызывать у первых клеток окислительный стресс. Причем уровень стресса оказался бы особенно высок по той причине, что пероксид водорода гораздо активнее кислорода. В частности, он значительно быстрее реагирует с растворенным железом с образованием гидроксильных радикалов, чем кислород. В современных океанах с высоким содержанием кислорода активность пероксида водорода ограничивается малой доступностью растворенного железа (которое уже давно прореагировало с кислородом и осело в виде полосатых отложений), но в начале докембрийского периода океаны содержали очень много растворенного железа, так что пероксид водорода должен был непрерывно реагировать с ним и производить гидроксильные радикалы в соответствии с реакцией Фентона. Таким образом, на первозданной Земле не только присутствовало больше пероксида водорода, но он с большей вероятностью вступал в реакции, вызывая окислительный стресс.

Влияние пероксида водорода на окружающую среду зависело от доступности растворенного железа. На больших океанских глубинах растворенного железа было очень много, так что никакое количество пероксида водорода из дождевой воды не могло сдвинуть общее химическое равновесие. Однако на мелководье и в пресных озерах железа имелось значительно меньше. И это железо, с большой вероятностно, было исчерпано за счет реакций с пероксидом водорода из дождевой воды. С исчерпанием железа и сероводорода такие изолированные области должны были становиться все более и более окисленными. В соответствии с математической моделью Хаймана Гартмана и его коллеги Криса Маккея из Научно-исследовательского центра Эймса, непроточные озера и мелкие моря должны были окислиться до такой степени, что стимулировали эволюцию антиоксидантных ферментов, включая каталазу. Это позволило обитавшим там бактериям подготовиться к появлению кислорода.

Таким образом, у нас есть веские основания полагать, что в атмосфере ранней Земли действительно было много пероксида водорода, который накапливался в изолированных пространствах. Окисление таких пространств под действием пероксида водорода, вероятно, было достаточно сильным фактором отбора, стимулировавшим эволюцию антиоксидантного фермента каталазы. Сама каталаза, по-видимому, стала прототипом кислород-выделяющего комплекса и способствовала эволюции оксигенного фотосинтеза. До сих пор все логично, но мы пока не ответили на еще один важный вопрос: как каталаза стимулировала эволюцию оксигенного фотосинтеза?

---

[44] Используем число Авогадро – $6{,}023 \times 10^{23}$ – число молекул в одном моле вещества. Один моль пероксида водорода весит 34 г, следовательно, 1 г пероксида водорода содержит $6{,}023 \times 10^{23}/34 \approx 177 \times 10^{21}$ молекул. Масса ста миллиардов молекул составляет 100 млрд / 177×10^{21} = 56×10^{-12} г.

По-видимому, фотосинтезирующие бактерии, которые получали энергию путем расщепления сероводорода или солей железа еще до изобретения оксигенного фотосинтеза, уже имели каталазу. Между пероксидом водорода и этими древнейшими видами фотосинтетического топлива есть много общего. Для удаления электронов из молекулы пероксида водорода и сероводорода требуется одинаковое количество энергии, так что теоретически один и тот же бактериохлорофилл может осуществлять оба процесса. Поэтому пероксид водорода мог стать хорошим источником водорода для фотосинтеза. Конечно, его было меньше, чем сероводорода и солей железа, но все же он в достаточном количестве возникал в поверхностных слоях воды под действием солнечных лучей. Если это так, поначалу каталаза могла использоваться в качестве фермента для фотосинтеза. Поскольку при расщеплении пероксида водорода выделяется кислород, вовлечение каталазы в фотосинтез объясняет эволюционный переход между аноксигенным и оксигенным фотосинтезом.

Если же каталаза использовалась как фермент для фотосинтеза, вполне естественно, что молекулы каталазы локализовались там, где проходил фотосинтез. Две молекулы каталазы вполне могли объединиться, образуя прототип кислород-выделяющего комплекса. Возможно, сначала комплекс продолжал использовать пероксид водорода в качестве донора электронов, но (благодаря правильной энергетической настройке) мог расщеплять и воду. Мы уже знаем, что для изменения свойств бактериохлорофилла требовались лишь три небольшие модификации, которые позволили ему поглощать свет с длиной волны 680 нм. И вот у нас уже есть прототип кислород-выделяющего комплекса (щипцы для колки орехов, способные расщеплять воду) и хлорофилл, который обеспечивает необходимую энергию (рука, давящая на щипцы). Вот так без составления плана и без неблагоприятных промежуточных стадий мы прошли путь от аноксигенного фотосинтеза к оксигенному фотосинтезу.

Таким образом, эволюция оксигенного фотосинтеза кажется практически неизбежной при наличии трех факторов: необходимости использовать воду, механизма расщепления воды и умения защищаться от токсичного кислорода. Необходимость использовать воду возникла в результате исчерпания запасов сероводорода и солей железа в изолированных водных бассейнах. Механизм расщепления воды возник за счет связывания двух молекул каталазы. Защиту от кислорода обеспечивала та же каталаза и, возможно, некоторые другие ферменты, которые уже эволюционировали в ответ на окислительный стресс, вызванный ультрафиолетовым излучением.

В океанских глубинах такие условия невозможны. Там сохранилось большое количество сероводорода и солей железа, и солнечный свет туда практически не доходил. Обитавшим там организмам не нужно было защищаться от кислорода. В таких местах, даже при наличии достаточного количества света, любые мутации, приводящие к превращениюю бактериохлорофилла в хлорофилл, были бы уничтожены естественным отбором ввиду их бесполезности. Они приводили к снижению эффективности поглощения света бактериями и взамен не давали никаких преимуществ.

Гипотеза «окислительного стресса до появления кислорода» может очень многое объяснить. Она переворачивает традиционные представления. Получается, что фотосинтез возник исключительно благодаря окислительному стрессу, вызванному ультрафиолетовым излучением. Жизнь не пряталась в океанских глубинах вблизи богатых сероводородом гидротермальных источников или черных курильщиков, а очень рано вышла на поверхность океана и адаптировалась путем эволюции мощных антиоксидантных ферментов

типа каталазы. Если бы не ультрафиолетовое излучение и созданные им условия, фотосинтез за счет расщепления воды никогда бы не появился. Более того, эволюция оксигенного фотосинтеза буквально висела на волоске: она зависела от случайной связи, соединившей две молекулы каталазы.

Если вам кажется, что эта гипотеза держится лишь на вероятности одного случайного события, вспомните, что в отличие от способности летать или видеть, которая эволюционировала неоднократно, оксигенный фотосинтез появился лишь однажды. Все водоросли и растения, вся зеленая планета используют одну и ту же систему. Все получили ее в наследство от цианобактерий, которые изобрели ее лишь однажды, вероятно, 3,5 млрд лет назад. Никакие другие клетки на Земле самостоятельно не изобретали способов расщепления воды. Все известные кислород-выделяющие комплексы имеют родственную структуру, напоминающую структуру каталазы. Возможно, и на Марсе когда-то была жизнь, и она нашла другой способ превращения менее интенсивного солнечного излучения. Но каталазы там не было. Без каталазы невозможен оксигенный фотосинтез. Без фотосинтеза в воздухе не накапливается кислород. А без кислорода нет многоклеточных форм жизни, нет маленьких зеленых марсиан, нет войны миров.

Я вас убедил? Возможно, нет, но я привел не все доводы. Как мне кажется, самые убедительные доказательства предоставляет не моделирование атмосферных процессов или анализ структурного и функционального сходства ферментов, а сравнительная генетика. Не генетика фотосинтеза, которую мы пока еще не прояснили в достаточной степени, а генетика дыхания. Как жизнь впервые смогла использовать кислород для извлечения энергии из пищи? И здесь интуиция нас подводит. Кажется невероятным, чтобы организмы, способные дышать кислородом, эволюционировали до появления кислорода в атмосфере. Конечно, они не могли появиться до изобретения оксигенного фотосинтеза! Мы просто не можем думать иначе. Но в соответствии с революционной гипотезой, которую предложили и доказательно отстаивали Жозе Кастрезана и Матти Сарасте из Европейской молекулярно-биологической лаборатории в Гейдельберге, все было наоборот[45]. Кислородное дыхание эволюционировало до фотосинтеза, а существа, способные дышать кислородом, появились до появления кислорода в воздухе. Доказательством служит одноклеточное создание, называемое последним универсальным общим предком (LUCA, Last Universal Common Ancestor). Мы познакомимся с ним в следующей главе.

---

[45] К глубочайшему сожалению, Мати Сарасте скончался 20 мая 2001 г. в возрасте 52 лет. На похоронах коллеги из Гейдельберга процитировали его слова, и это, как мне кажется, лучшая дань его памяти и свидетельство великолепия и магии биохимии. Я надеюсь, что жти слова вдохновят будущих студентов.

> «Лучшее, что дает нам биохимия, это возможность сочетать умственную и практическую работу. Это можно делать одновременно. Я нахожу огромное удовольствие в проведении практической работы, эксперимента. Эксперимент – это возможность подойти к существующей научной проблеме на границе между известным и неизвестным. Но не меньшее удовольствие доставляют попытки постичь разумом эту удивительную границу. Чтобы стать хорошим биохимиком, не нужно быть интеллектуалом или абсолютным гением в математике или физике, но, чтобы понимать проблему, нужно размышлять, читать, экспериментировать и планировать. С другой стороны, можно занимать руки и не очень много раздумывать: самым узким местом в исследованиях часто является эксперимент».
>
> ***Матти Сарасте, 1985 г.***

Глава восьмая. Портрет LUCA. Последний общий предок из докислородной эпохи

Название «последний универсальный общий предок» (LUCA, от Last Universal Common Ancestor) было придумано в солнечном Провансе, на юге Франции, в 1996 г. Это произошло во время удивительного, редкого собрания ученых. Здесь были химики, изучавшие химические основы возникновения жизни, молекулярные биологи, пытавшиеся проанализировать истоки и эволюцию генетической репликации, микробиологи, исследовавшие строение бактерий из гидротермальных источников метаболические признаки самых первых организмов, а также генетики, сравнивавшие полные геномы живых организмов для выявления их эволюционного родства. Имя LUCA оказалось удачным компромиссом между LUA (Last Universal Ancestor) и LCA (Last Common Ancestor) и менее неуклюжим и уродливым, чем «центральный предок» или «прогенот». LUCA ассоциируется с Люси – нашим африканским предком – и, кажется, отражает траекторию развития жизни на Земле. Она (это наверняка она!) представляла собой симпатичное существо, породившее жизнь на нашей планете. Эта клетка была не первым живым существом, а *последним* общим предком всех известных форм жизни, которые существуют сейчас или существовали когда-либо. Люди, бактерии, водоросли, грибы, рыбы, млекопитающие, динозавры, травы и деревья – все мы обязаны своим существованием LUCA.

Мы не знаем точно, когда и где обитал последний общий предок, однако большинство исследователей сходятся во мнении, что это было 3,5 или 4 млрд лет назад. Это одноклеточное существо (хотя некоторые считают, что оно даже не было клеткой в полном смысле слова) обитало в океане. Мы не знаем, жили ли эти клетки в полном одиночестве в пустом мире, обменивались ли генами с родственными клетками или вели непримиримую борьбу с какими-то другими ранними формами жизни. Если у LUCA и были современники, все они вымерли, не оставив никакого следа: LUCA стала прародительницей всех форм жизни на Земле, как Ева – прародительницей человечества.

Это означает, что свойства LUCA определили всю последующую эволюцию жизни на Земле. Поэтому резонно заключить, что любые признаки, свойственные всем живым организмам, когда-то были признаками самого последнего общего предка и перешли ко всем его потомкам с разной степенью модификации. Какие-то признаки современных форм жизни, например фотосинтез, есть только у некоторых групп, таких как цианобактерии, пурпурные бактерии и водоросли (которые дали начало растениям), так что они, по-видимому, эволюционировали только в этих группах уже после LUCA (если только эти признаки не были потеряны всеми другими потомками LUCA, что кажется маловероятным, но все же возможно). Таким образом, портрет LUCA можно составить, хотя бы теоретически, путем сравнения всех когда-либо живших на Земле организмов. Общие для *всех* организмов свойства, вероятнее всего, были унаследованы ими от LUCA.

Возможно, сравнение всех живых организмов кажется непосильной задачей, однако ученым удалось определить несколько свойств последнего общего предка. На первый взгляд, эти свойства могут показаться невероятными, но за ними скрывается определенная логика. Очень важно отметить, что эти данные согласуются с доказательствами, представленными в предыдущей главе.

Скорее всего, LUCA могла использовать кислород для получения энергии еще в те времена, когда в воздухе отсутствовал кислород. Эта клетка была способна уберечь себя от окислительного стресса, вызванного ультрафиолетовым излучением. Сначала она создала средства защиты, что позволило изобрести оксигенный фотосинтез. Таким образом, первой движущей силой, стимулировавшей развитие сложных форм жизни на Земле, были свободные радикалы кислорода. В данной главе мы поговорим о том, какую информацию можно извлечь, изучая гипотетический портрет LUCA.

Поэт и эрудит Гёте однажды заметил, что нельзя понять Италию, не побывав на Сицилии. В биологии ничего нельзя понять, не поняв теорию эволюции, которая позволяет интерпретировать смысл невероятного биологического разнообразия. Справедливость идеи о том, что эволюция является результатом естественного отбора, в основном подкрепляется не отдельными впечатляющими экспериментами, а каждодневными наблюдениями миллионов биологов во всем мире. Эти бесчисленные наблюдения и открытия подтверждают фундаментальное единство жизни.

Когда мы оглядываемся вокруг, родство всего живого не кажется очевидным. Ну что общего у человека и шелковицы? Но, если копнуть поглубже, сходство проявляется все сильнее и сильнее. Например, последовательности ДНК человека и шимпанзе совпадают на 98,8%. И у человека, и у шимпанзе есть две ноги и две руки, голова, глаза, нос, уши, головной мозг, сердце, почки, кровеносная система и даже одинаковое число пальцев. Если не учитывать размер, многие из нас не отличат человеческую почку от почки шимпанзе. Даже в нашем поведении и манере ухаживания за партнером можно найти много общего. Кто возьмется утверждать, что это случайное совпадение? Более того, множество свойств объединяет нас с рыбами или даже с самыми первыми предками современных животных – низшими червями. Червь обладает двусторонней симметрией тела, имеет примитивное сердце, систему циркуляции крови, нервную систему, глаза, рот и анус. В отличие от растений, он движется и роет ходы в песке.

В учебниках 1950-х гг. все еще приводили список очевидных различий между растениями и животными в соответствии с классификацией Линнея, разделившего все формы жизни на царство растений и царство животных. Однако позднее эта двоичная система была заменена новой классификацией, предложенной в 1969 г. Р. Х. Уиттекером и основанной на существовании пяти царств: животные, растения, грибы, протисты (к которым относятся простейшие и водоросли) и бактерии. Новая система была удобна и проста и поэтому используется до сих пор. Но, несмотря на свои достоинства, она имеет очень серьезный недостаток. Дело в том, что разделение на пять царств основано на морфологических или поведенческих признаках организмов, а не их генетическом родстве. Представьте себе, что мы отнесем хищные растения и дятлов в одну и ту же категорию на том основании, что и те и другие являются многоклеточными и едят насекомых. На самом деле растения, животные, грибы и протисты намного ближе друг к другу, чем кажется на первый взгляд. Но их родство проявляется на клеточном уровне, и обнаружить его можно только с помощью микроскопа. Как показывает анализ структуры клеток, представители этих четырех царств намного ближе друг к другу, чем к пятому царству – царству бактерий. Сходство между ними настолько фундаментальное, что все четыре царства объединяют в общую таксономическую группу, или домен, *эукариот* (что по-гречески означает «имеющий истиннос ядро»). У всех эукариот есть ядро – самый крупный элемент клетки. Ядро имеет почти

сферическую форму и отделено от остального содержимого клетки – цитоплазмы – двойной мембраной. Большинство эукариотических клеток имеют размер от сотых до десятых долей миллиметра (10 – 100 мкм), хотя бывают и исключения, например, протяженность отростков нервных клеток человека достигает одного метра. Цитоплазма эукариотической клетки содержит сотни или даже тысячи микроскопических специализированных органов (органелл), таких как митохондрии (которые есть у всех эукариот) и хлоропласты (у водорослей и растений), а также многочисленные складки и стопки мембран и белковый скелет. Такое сложное устройство эукариотических клеток позволяет предположить, что они эволюционировали путем конгломерации (так оно и было), о чем мы уже говорили в главе 3.

В ядре сосредоточен генетический материал эукариотической клетки – аморфный хроматин, состоящий из спиралей ДНК, обернутых вокруг белкового каркаса. При делении эукариотической клетки сначала происходит репликация ДНК, а затем хроматин конденсируется, образуя две плотные спирали (хромосомы), которые расходятся в стороны с помощью белкового каркаса и образуют два новых ядра. Изучение структуры генов эукариот преподнесло один из величайших сюрпризов в молекулярной биологии конца прошлого столетия. ДНК эукариот вовсе не является линейной кодирующей последовательностью, состоящей из генов, как ожерелье из бусин (так думали раньше, и так устроена бактериальная ДНК), а имеет прерывистую структуру, в которой гены составляют лишь несколько процентов. У большинства эукариот ДНК «состоит из кусочков»: гены белков чередуются с длинными некодирующими последовательностями ДНК, да и сами гены тоже прерываются участками, как кажется, бессмысленной ДНК. Бóльшая часть этой лишней ДНК, по-видимому, является «мусорной» и реплицируется клеткой, не принося ей никакой пользы. Какая-то часть – «обломки затонувших кораблей», фрагменты генов, измененных до неузнаваемости под действием мутаций, как нефункциональный человеческий ген витамина С[46]. Можно сказать, что эукариоты – клетки «с истинным ядром» – живут не под своим именем. Если бы мы придумывали им название сегодня, слово «истинный» следовало бы немедленно исключить. Эукариоты буквально «сотканы из лжи», в том смысле что они – совсем не то, чем представляются.

Бактерии устроены совсем по-другому. Прежде всего, у них нет ядра, и поэтому их относят к домену *прокариот* (что означает «не имеющий ядра»). Они гораздо мельче эукариот, обычно всего несколько миллиметров в диаметре, и окружены жесткой клеточной стенкой, что делает их похожими на малюсенькие капсулы. Клеточная стенка бактерий состоит из пептидогликанов – длинных цепей аминокислот и сахаров. Многие эукариоты тоже имеют клеточную стенку, но другого состава.

Бактериальные гены «голые»: их ДНК не опирается на белковый каркас. И число генов у бактерий значительно меньше, чем у эукариот, – несколько тысяч

---

[46] Ген витамина С функционирует в клетках растений и большинства животных (см. главу 9). Последовательности этих генов соответствуют последовательности нашего испорченного гена. Мы (точнее, наши предки) когда-то потребляли достаточное количество витамина С с растительной пищей, поэтому потеря гена не была остановлена естественным отбором, как неизбежно случилось бы при дефиците витамина. Обычно хорошим критерием важности гена является степень нарушения физиологической функции в случае его потери. Потеря некоторых генов несовместима с продолжением рода или даже с жизнью. Большинство все еще работающих древних генов играют чрезвычайно важную роль в функционировании организма. Их потеря наказывается путем устранения носителей соответствующих повреждений.

против десятков тысяч. Гены бактерий организованы в группы, объединенные общей функцией (опероны), и почти не содержат «мусорной» ДНК. В клетках бактерий нет складок внутренних мембран, белкового скелета или митохондрий. Простота организации позволяет бактериям размножаться с огромной скоростью просто путем деления пополам. Гены одних бактерий могут участвовать в рекомбинации с генами других бактерий в результате прямой инъекции генетического материала в процессе конъюгации. В результате такие свойства, как нечувствительность к антибиотикам, быстро распространяются по всей бактериальной популяции. По сравнению с неповоротливыми эукариотами, похожими на гигантские военные корабли, бактерии эволюционируют с ловкостью и скоростью истребителей.

Между прокариотами и эукариотами существует глубочайший провал, но две эти группы, безусловно, связаны между собой на самом фундаментальном уровне – на уровне биохимических механизмов. Это один из факторов, заставляющих биологов полагать, что все живые существа на Земле имеют между собой родственные связи. Все дороги ведут в Рим. Тот факт, что *все* формы жизни систематически движутся по одному и тому же пути, означает, что все они изначально получили одни и те же инструкции. Например, гены всех клеток состоят из ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты). Четырехбуквенный генетический код ДНК определяет порядок расположения аминокислот в белках. Этот код является универсальным для всех живых организмов. Кроме того, все детали механизма синтеза белка на основе заключенной в ДНК информации тоже одинаковы. Последовательность букв в ДНК считывается (транскрибируется) в последовательность информационной РНК (рибонуклеиновой кислоты). Эта молекула содержит инструкции для построения конкретного белка специализированными молекулярными машинами, называемыми рибосомами. На рибосомах закодированная информация превращается в белок. Во всех клетках это превращение осуществляется по одной и той же схеме при участии специфических «адаптерных» молекул. Это тоже молекулы РНК (транспортные РНК), которые связывают соответствующие аминокислоты. Транспортная РНК каждого типа распознает «свою» последовательность знаков на информационной РНК и присоединяет к растущей цепи белка соответствующую аминокислоту. Практически во всех живых организмах этот процесс протекает одинаково – на основе уникального генетического кода, с помощью информационной РНК, транспортных РНК, рибосом и аминокислот. По-видимому, для матери-природы в Рим ведет лишь одна дорога.

Какой из всего этого следует вывод? Вывод такой, что общее происхождение всех живущих или живших на Земле существ в первую очередь подтверждается на самом фундаментальном уровне. Речь идет о симметрии биологических молекул. Многие биологические молекулы, включая аминокислоты и простые сахара, могут существовать в двух зеркальных версиях – как левая и правая рука или как две перчатки. В природе оба изомера встречаются в одинаковой пропорции, и на первый взгляд непонятно, почему живые организмы должны отдавать предпочтение одной из двух форм. Но, когда решение принято, менять что-то по пути уже невозможно. Левую перчатку нельзя надеть на правую руку. Фермент, катализирующий превращения левовращающего изомера, не может использовать в качестве субстрата правовращающий изомер. И если в ДНК закодирована одна или другая форма фермента, ничего уже не изменить. Синтезировать два фермента, работающие с зеркально-симметричными формами молекул, весьма расточительно: жизнь должна принять решение и следовать ему. Учитывая случайность выбора,

можно ожидать, что какие-то виды организмов используют правовращающие молекулы, а какие-то – левовращающие (и, таким образом, полнее используют природные ресурсы), но это не так. Все формы жизни предпочитают правовращающие изомеры. Единственное разумное объяснение этого факта заключается в том, что LUCA использовал правовращающие изомеры (так уж вышло) и передал это свойство по наследству всем своим потомкам.

Когда LUCA дал начало своему разнообразному потомству? Клетки, напоминающие современных прокариот, появились около 3,5 млрд лет назад (строматолиты в Юго-Западной Австралии, см. главу 3). Первые признаки появления эукариотических клеток (биомаркеры – мембранные стерины) относятся к периоду около 2,7 млрд лет назад. Самые старые ископаемые остатки эукариот имеют возраст 2,1 млрд лет. Взрыв разнообразия эукариот произошел примерно 1,8 млрд лет назад.

На фундаментальном (биохимическом) уровне эукариоты очень похожи на прокариот, но они крупнее и сложнее. По-видимому, только сложная структура эукариот могла обеспечить эволюцию многоклеточных форм жизни. Все истинные многоклеточные организмы являются эукариотами. Следовательно, можно предположить, что прокариоты были первыми примитивными клетками, которые позднее дали начало более сложным эукариотам.

Эта гипотеза подтверждается многими свойствами эукариот. В середине 1880-х гг. немецкие биологи Шмитц, Шимпер и Мейер предположили, что хлоропласты появились из цианобактерий. В 1910 г. русский биолог Константин Мережковский развил эту идею, заявив, что эукариоты возникли в результате союза между несколькими видами бактерий. Но недостаточная чувствительность микроскопического анализа того времени не позволила ему убедить биологическое сообщество в своей правоте. Идея Мережковского ждала своего часа около 70 лет, пока в конце 1970-х гг. Линн Маргулис из Университета Массачусетса в Амхерсте с помощью новых молекулярных методов не доказала, что когда-то органеллы эукариотической клетки действительно были свободноживущими бактериями.

Теперь уже всеми признано, что хлоропласты и митохондрии («электростанции» эукариотических клеток) когда-то были свободноживущими бактериями. Их выдают многие признаки. Во-первых, хлоропласты и митохондрии сохранили свой генетический аппарат, включая собственную ДНК, информационную РНК, транспортную РНК и рибосомы. Это указывает на их бактериальное происхождение. Например, митохондриальная ДНК, как и бактериальная ДНК, упакована в виде единственной кольцевой хромосомы и не связана с белками. Последовательность букв в ее генах очень напоминает соответствующую последовательность в генах пурпурной бактерии, называемой альфа-протеобактерией[47]. Митохондриальные рибосомы по размеру и структуре, а также по чувствительности к антибиотикам (например, к стрептомицину) напоминают рибосомы протеобактерий. Как и бактерии,

[47] Митохондрии является одними из немногих окрашенных компонентов клетки и тоже имеют пурпурный цвет. В красочном отступлении в книге «Энергия жизни» Ги Браун замечает:

> «Если бы не меланин в коже, миоглобин в мышцах и гемоглобин в крови, мы имели бы цвет митохондрий. И в этом случае мы меняли бы окраску при занятиях спортом или недостатке воздуха, так что по цвету каждого человека можно было бы сказать, сколько у него энергии».

митохондрии размножаются просто путем деления пополам, обычно независимо от других митохондрий и от самой клетки.

Но, несмотря на наличие этих древних признаков, митохондрии утратили свою независимость. За 2 млрд лет эволюции митохондрии потеряли почти весь геном. Их ближайшие родственники альфа-протеобактерии имеют 1500 генов, тогда как митохондрии большинства видов сохранили менее сотни. Как мы обсуждали в главе 3, эволюция в равной степени может приводить и к простоте, и к сложности. Все бактериальные гены, которые не были нужны для выживания внутри эукариотической клетки, быстро исчезли, поскольку ядерные гены не терпели конкуренции. Другие митохондриальные гены переместились в ядро: 90% генов, отвечающих за структуру и функцию митохондрий, теперь находятся в ядре эукариотической клетки. Мы до сих пор не знаем, почему митохондрии сохранили при себе 10% генов, но их локализация, очевидно, должна обеспечивать какие-то преимущества[48].

Составляя портрет LUCA, необходимо учитывать, что перемещение генов свободноживущих бактерий в эукариотические клетки повлияло на генетические связи между живыми организмами. Понятно, что в ядрах эукариот содержатся бактериальные гены, попавшие туда из митохондрий. Любые попытки проследить происхождение эукариот на основании этих генов приведут к ошибке, поскольку данные гены – не наследие предков, а более позднее приобретение. Но во многих отношениях за митохондриальными генами легко проследить. Во всяком случае, мы знаем их содержание и функцию. Что нам не известно, так это сколько других генов эукариот было приобретено таким же образом и какие именно. Эта проблема связана с горизонтальным переносом генов – способом передачи генетической информации, отличным от прямого наследования[49]. Если гены циркулируют так же свободно, как деньги в едином экономическом пространстве, практически невозможно установить их происхождение – они могли быть получены организмом по наследству от непосредственного предка, а могли быть перенесены из организма неродственного вида. И чем дальше мы отступаем в прошлое, тем запутаннее выглядят эти связи.

В конце 1960-х гг. генетические связи между организмами чрезвычайно заинтересовали молодого биофизика (ставшего позднее эволюционным биологом) Карла Вёзе из Университета Иллинойса. Везе понял, что определение полных последовательностей геномов организмов разных видов могло бы помочь установить степень родства между ними, невзирая на горизонтальный перенос генов. Однако в то время секвенирование таких больших массивов данных не представлялось возможным. Для определения родственных связей Вёзе решил использовать единственный ген, который не может передаваться за счет горизонтального переноса, а передается только по вертикали – из поколения в поколение. Судьба такого гена была бы однозначным образом связана с отдельными видами и, в принципе, позволяла бы восстановить ход эволюции.

---

[48] Этот вопрос подробно обсуждается в новой книге Ника Лэйна «Жизненно важный вопрос» (см. примечание в главе 2). – *Примеч. пер.*

[49] Явление горизонтального (латерального) переноса генов было весьма распространено среди бактерий на всем протяжении эволюции. Бактерии не только обмениваются генами с близкими родственниками в процессе конъюгации, но способны поглощать ДНК из окружающей среды, а затем встраивать ее в собственную ДНК.

Такой ген, кроме того, должен быть очень консервативным. Дело в том, что в последовательности генов в результате мутаций со временем накапливаются изменения в виде замен, вставок (инсерций) или выпадений (делеций) отдельных нуклеотидов. Большинство генетических мутаций, изменяющие последовательность РНК или белка, представляют серьезную опасность. Однако существуют «нейтральные» мутации (которые не оказывают влияния на синтез и функцию продукта гена), а иногда мутации даже могут приносить пользу. Поскольку нейтральные или благоприятные мутации не отбраковываются естественным отбором, они постепенно накапливаются. В результате, если вы сравните одинаковые гены в организмах двух разных видов, произошедших от одного предка, вы обнаружите, что их последовательности в какой-то степени различаются. Теоретически, чем ближе родство между видами, тем больше сходство последовательностей, поскольку после их отделения от общего предка прошло сравнительно мало времени и накопилось мало мутаций. Чем меньше степень родства, тем сильнее различаются последовательности генов.

Например, гены гемоглобинов у разных видов расходятся со скоростью около 1% за 5 млн лет. Это означает, что близкородственные виды, недавно разошедшиеся от общего предка, имеют очень похожие последовательности гемоглобинов, тогда как последовательности генов более дальних родственников различаются сильнее. Такая же картина наблюдается и для других важных и распространенных генов, таких как белок дыхательной цепи цитохром *c* . Человеческий ген цитохрома *c* примерно на 1% отличается от гена шимпанзе, на 13% от гена кенгуру, на 30% от гена тунца и на 65% от гена гриба *Neurospora* . Ясно, что при такой скорости изменений за миллиарды лет гены могут вообще потерять какое-либо сходство, даже если унаследованы от общего предка.

Одни последовательности ДНК изменяются быстрее, другие медленнее. Самые стремительные изменения происходят в «мусорной» ДНК, поскольку она ничего не кодирует и поэтому не подвергается очистительному влиянию естественного отбора. Напротив, некоторые гены настолько важны для функционирования клетки, что практически любое изменение их последовательности губительно для клетки. Поскольку за такие изменения клетка, скорее всего, расплачивается жизнью, эти важнейшие гены практически не меняются. Изменения почти никогда не передаются следующим поколениям, поскольку большинство поврежденных клеток погибает. И все же очень редко, но и в таких генах происходят изменения, не наказуемые естественным отбором. Эти изменения накапливаются чрезвычайно медленно и могут использоваться для построения дерева жизни, начиная от самых ранних предшественников.

Что же это за гены? Вёзе рассудил, что клетки зависят от наличия сырьевых материалов в той же степени, в какой общество зависит от наличия кирпича и стали для строительства школ, фабрик и больниц. Общественная жизнь остановится, если закончится сырье, и клетки не смогут жить без белков или ДНК, обеспечивающей непрерывную функцию белков. Таким образом, синтез белков является одним из древнейших и важнейших аспектов жизни, и процессы синтеза белка имеют для клетки решающее значение. Поскольку гены, контролирующие синтез белка, не должны меняться со временем и передаваться путем горизонтального переноса, LUCA, скорее всего, уже имел эти гены.

Белки синтезируются на рибосомах, которые состоят из нескольких белков и так называемой рибосомной ДНК. Как рибосомные белки, так и рибосомная РНК кодируются ДНК и предохраняются от мутаций естественным отбором. Вёзе понял, что из всех функциональных элементов клетки гены рибосомной

РНК являются наилучшим кандидатом на роль «краеугольного камня» – абсолютно необходимого компонента клетки – и, следовательно, не должны подвергаться мутациям и передаваться путем горизонтального переноса. Более того, поскольку последовательность нуклеотидов в рибосомной РНК является точной репликой гена, последовательности рибосомной РНК можно сравнивать непосредственно между собой, не возвращаясь к последовательностям генов. В 1960-х и 1970-х гг. сделать это было невозможно, а рибосомную РНК гораздо легче выделить и секвенировать, чем последовательность соответствующего гена. Итак, в качестве рулетки для измерения эволюционного родства Вёзе выбрал рибосомную РНК. Он стал сравнивать последовательности рибосомных РНК, имевшиеся в его лаборатории и описанные в литературе, и на основе этих данных построил карту генетических связей между всеми формами жизни. За решение этой сложной задачи взялись сразу несколько исследовательских групп.

Как и все, кто работал над этим проектом, Вёзе надеялся нащупать генетическую связь между прокариотами и эукариотами – нечто напоминающее связь между митохондриями и альфа-протеобактериями. Ученых ждали два сюрприза. Во-первых, провал между бактериями и эукариотами продолжал углубляться. Не было найдено никакого промежуточного звена, никакого перехода между бактериальной и эукариотической рибосомной РНК, как должно было быть, если бы эукариоты произошли от бактерий. Вместо этого все последовательности РНК упрямо разбивались на две группы, как будто между ними не было ничего общего. Это означало только одно: разделение между бактериями и эукариотами произошло очень-очень давно, возможно, уже вскоре после появления самых первых форм жизни. Это, в свою очередь означало, что эукариоты не эволюционировали постепенно на протяжении 2 млрд лет, как предполагалось. Разделение должно было произойти быстро и очень рано.

В 1977 г. Вёзе и Фокс объявили о втором неожиданном открытии, которое теперь считают одним из важнейших прорывов в биологических исследованиях прошлого столетия. В самом домене прокариот тоже не было единства. Малоизвестная группа прокариот, большинство представителей которой обитали в экстремальных условиях, таких как горячие источники или очень рибосомной РНК этих организмов было исследовано, тем яснее становилось, что это не просто новое царство внутри домена прокариот, но что-то гораздо более фундаментальное – совершенно новый домен, который стали называть доменом архей (рис. 9). Сегодня уже не говорят о пяти царствах жизни, а выделяют три домена – бактерии, археи и эукариоты. Человек, как и все животные, является всего лишь одной из ветвей домена эукариот (рис. 10).

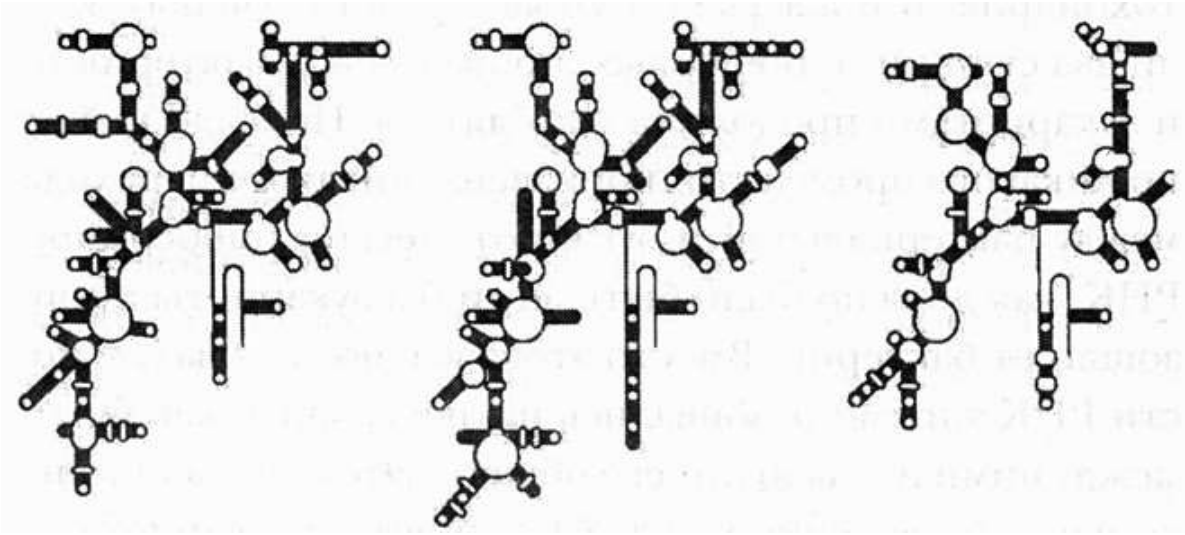


Рис. 9. **Предсказанная структура рибосомной РНК из (а) археи Halobacterium volcanii, (б) эукариотической дрожжевой клетки и (в) митохондрии коровы. Молекула РНК состоит из одной нити, однако основания РНК, как и основания ДНК, могут связываться друг с другом, так что молекула образует петли и шпильки (тогда как знаменитая двойная спираль ДНК состоит из двух скрученных молекул). «Пузырьки» на рисунке соответствуют участкам однонитевой РНК, основания которой не участвуют в спаривании. Сравнительный анализ трех образцов показывает, что общая форма и структура рибосомной РНК (вторичная структура) сохранялись в процессе эволюции. Однако конкрентная последовательность оснований значительно менялась, и сходство последовательностей весьма незначительное. Структура митохондриальной РНК напоминает структуру бактериальной РНК, от которой она произошла. Воспроизводится (с модификациями) с разрешения из Gutell et al., Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology**

С учетом существования архей мы можем составить гораздо более убедительное изображение LUCA, сравнивая признаки представителей трех доменов жизни. Археи, безусловно, похожи на бактерий тем, что не имеют ядра, так что они тоже относятся к прокариотам. И организация их геномов напоминает организацию геномов бактерий: они имеют единственную циклическую хромосому, гены собраны в кластеры (опероны), и почти нет «мусорной» ДНК. Однако по другим признакам, таким как структура и функции белков в клеточной мембране, они меньше напоминают бактерий. Большинство архей имеют клеточную стенку (но не все, в отличие от бактерий), не содержащую пептидогликанов. Таким образом, сходство между двумя доменами весьма ограниченное.

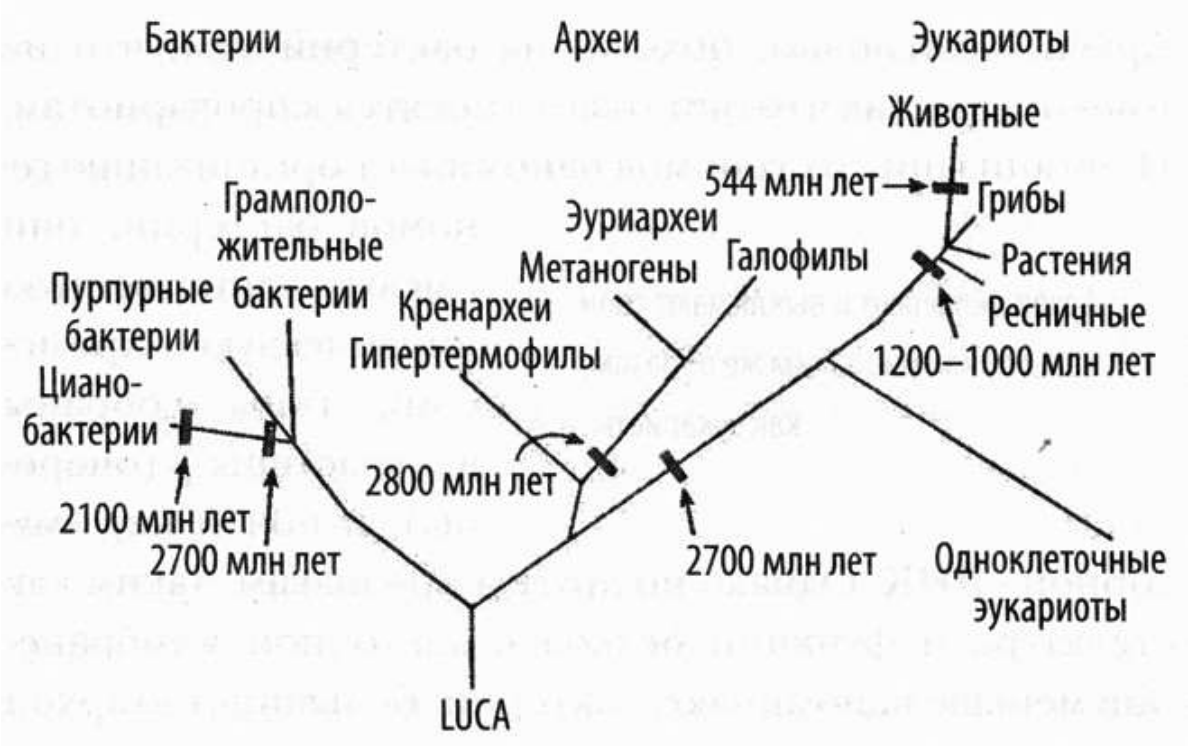


Рис. 10. **«Укорененное» универсальное древо жизни, отражающее связь между тремя доменами жизни. Дерево построено на основе сравнительного анализа образцов рибосомной РНК, проведенного Карлом Вёзе и его коллегами. Порядок расхождения и длина ветвей отражают сходство последовательностей РНК представителей разных доменов и царств. Другими словами, они пропорциональны степени генетического родства между видами. Возможно, кому-то неприятно осознавать, что все животные, растения и грибы составляют лишь небольшую ветвь эукариот и что последовательности рибосомной РНК представителей всего царства животных различаются между собой меньше, чем последовательности РНК представителе разных групп метаногенных бактерий. Общим «корнем» этого дерева является LUCA – последний универсальный общий предок всех бактерий, архей и эукариот. Обратите внимание, что археи занимают промежуточное положение между бактериями и эукариотами, что определяется их морфологическими и биохимическими свойствами, а также последовательностями рибосомной РНК. Числа указывают минимальный возраст ветвей, определенный на основании палеонтологических доказательств и биохимических маркеров, таких как характерные мембранные стероиды, обнаруженные Йохеном Броксом и его коллегами в отложениях железа в Хамерсли (Австралия). Воспроизводится (с модификациями) с разрешения из A. Knoll, Science**

В других отношениях археи гораздо ближе к эукариотам. У них меньше генов, чем у эукариот, но все же примерно вдвое больше, чем у бактерий. ДНК архей обернута вокруг белков, напоминающих соответствующие белки эукариот. Механизмы репликации ДНК и синтеза белка гораздо больше напоминают аналогичные механизмы у эукариот, чем у бактерий. Например,

археи включают и выключают свои гены примерно таким же образом, как эукариоты. Структура рибосомных белков тоже напоминает структуру соответствующих белков эукариот. Другие аспекты функционирования рибосом, включая инициацию синтеза белка, элонгацию белковой цепи и стадию терминации, аналогичны таковым у эукариот. Наконец, результаты генетического анализа так называемых паралогичных генов (генов, которые образовались в результате удвоения одного гена у общего предка, а затем развивались разными эволюционными путями в разных группах потомков) показывают, что археи действительно ближайшие родственники эукариот. Таким образом, археи – это прокариоты, имеющие многие признаки эукариот. Они напоминают то связующее звено между эукариотами и бактериями, которое мы тщетно пытаемся найти[50].

Как все это поможет нам описать LUCA? По-видимому, бактерии и археи разошлись от общего предка очень рано, возможно, 3,8 – 4 млрд лет назад. Мы предполагаем, что и те и другие сохранили какие-то признаки LUCA. Расчеты показывают, что эукариоты отделились от архей позже, возможно, от 2,5 до 3 млрд лет назад, поскольку у них гораздо больше общего с археями, чем с бактериями (см. рис. 10). Мы знаем, что эукариоты приобрели митохондрии и хлоропласты примерно 2 млрд лет назад за счет поглощения бактерий. Также нам известно, что часть бактериальных генов была включена в хромосомы эукариотических клеток. Но здесь мы возвращаемся к проблеме горизонтального переноса генов. Если эукариоты – результат слияния бактерий и архей, получается, что горизонтальный перенос генов происходит и между доменами. Если мы хотим нарисовать портрет LUCA, проводя сравнительный анализ разных доменов, можем ли мы быть уверены, что они не перемешаны полностью?

К счастью, мы знаем, что горизонтальный перенос генов между доменами – явление редкое. Появление эукариот, по-видимому, было уникальным событием, возможно, связанным с какими-то необычными внешними условиями, сложившимися в процессе глобального оледенения Земли 2,3 млрд лет назад (см. главу 3). Но в целом археи остаются археями и очень мало изменяются со временем. Не существует патогенных архей, способных инфицировать эукариотические клетки, так что археи не могут смешивать свои гены с генами эукариот. И с бактериями они не конкурируют. Предпочтение экстремальных условий обитания отделяет их от других организмов, даже от бактерий. Гипертермофильные археи, такие как *Pyrolobus fumaris* , живут в глубоководных гидротермальных источниках при температуре около 100 °C и в условиях высокого давления. Некоторые археи, такие как *Sulfolobus acidocaldarius* , обитают не только в горячей, но и в кислой среде – в серных источниках Национального парка Йеллоустон с pH около 1 (как в разбавленной серной кислоте). Другие предпочитают щелочную среду, например щелочные озера Восточно-Африканской рифтовой долины. Вода в этих озерах имеет pH 13 и выше (там расползаются резиновые сапоги). Галофильные археи – единственные организмы, способные жить в сверхсоленых озерах, например в Великом соленом озере в Юте или в Мертвом море. Психрофилы любят холод и лучше всего растут в Антарктике при температуре 4 °C (при более высокой температуре их рост замедляется).

---

[50] Новейшая версия дерева жизни, предложенная Биллом Мартином в 1998 г., выглядит иначе и отражает гибридное происхождение эукариот – см. Martin W. BioEssays. 21: 99 – 104 (1999). – *Примеч. пер.*

Условия в этих специфических экологических нишах мало изменились за миллиарды лет. Без катастроф и конкуренции нет стимула для естественного отбора, способствующего изменениям и инновациям. Конечно, многие археи живут и в обычных местах (среди планктона на поверхности океана, в болотах, канализационных стоках и рубце жвачных животных), но гены их родственников «экстремалов» совершенно точно не смешивались с генами других видов организмов.

Удивительные свойства архей вызывают большой научный и коммерческий интерес; в 1990-х гг. исследование архей стало отдельным научным направлением. Широкое применение нашли ферменты, активные в условиях высокой температуры или давления. Их добавляют в моющие средства и используют для очистки загрязненных территорий, например разливов нефти. Поскольку для промышленного применения микроорганизмов требуется знание их генетического строения, на сегодняшний день уже определены полные нуклеотидные последовательности представителей всех групп архей. Полученные данные еще раз подтверждают древнейшее происхождение архей и их изолированное существование на протяжении миллиардов лет. Но самым большим сюрпризом оказалось удивительное *сходство* между многими генами архей и генами бактерий.

Среди генов, участвующих в производстве энергии при аэробном или анаэробном дыхании, как минимум 16 были найдены и у бактерий, и у архей. Сходство последовательностей означает, что эти гены были у LUCA, а затем перешли по наследству обеим группам. Жозе Кастрезана и Матти Сарасте с помощью двух независимых методов подтвердили, что LUCA имел эти 16 дыхательных белков.

Первая линия доказательств связана с эволюционным деревом. Сходство последовательностей генов 16 дыхательных белков можно использовать для построения дерева жизни, а затем совместить его с деревом, созданным по последовательности рибосомной РНК. Если гены дыхательных белков передавались за счет горизонтального переноса генов, родственные гены дыхательных белков можно обнаружить у видов с очень дальним родством. Иными словами, в этом случае пути эволюции генов дыхательных белков должны отличаться от путей эволюции организмов-хозяев – как история митохондриальных генов отличается от истории ядерных генов эукариот. Если же гены дыхательных белков не передавались путем горизонтального переноса, тогда эволюционные деревья, построенные на основе рибосомной РНК и генов дыхательных белков, должны совпадать. Тик оно и оказалось: эволюционные деревья проанализированных до сих пор генов дыхательных белков в основном соответствовали дереву, построенному на основе анализа рибосомной РНК. Это означает, что между бактериями и археями не происходило горизонтального переноса генов.

Вторая линия доказательств связана с более новыми метаболическими способностями, такими как фотосинтез. LUCA, судя по всему, не умел осуществлять фотосинтез. У архей не обнаружено никаких форм фотосинтеза, связанных с использованием хлорофилла. Так называемые галобактерии (семейство архей, обитающих в среде с высокой концентрацией соли) используют совершенно иную форму фотосинтеза, основанную на действии фоторецепторного пигмента бактериородопсина, напоминающего фоторецепторные пигменты наших глаз. У бактерий такая форма фотосинтеза неизвестна. Две формы фотосинтеза в бактериях и археях, по-видимому, эволюционировали независимым путем после отделения от LUCA. Если столь важные метаболические инновации, как фотосинтез, не передаются из одного

домена в другой, вряд ли передаются другие формы дыхания. Таким образом, вид эволюционных деревьев не позволяет обнаружить следов обмена генами дыхательных белков между доменами.

Если обмен генами между бактериями и археями является редчайшим событием, значит, LUCA уже имел 16 генов дыхательных белков, которые затем были унаследованы различными линиями бактерий и архей. Поскольку эти гены кодируют белки, участвующие в производстве энергии из таких соединений, как нитриты, нитраты, сульфиты и сульфаты, LUCA, судя по всему, был достаточно сложным в метаболическом плане организмом. Последовательности одного из 16 генов обладают наиболее сильно выраженным сходством в клетках бактерий и архей, и именно этот ген Кастрезана и Сарасте использовали для создания портрета LUCA.

Этот ген кодирует метаболический фермент *цитохромоксидазу* , осуществляющий перенос электронов на молекулу кислорода (с образованием воды) на последней стадии дыхательной цепи. Если у LUCA была цитохромоксидаза, приходится заключить (хотя это, казалось бы, противоречит здравому смыслу), что аэробное дыхание появилось раньше фотосинтеза. Иными словами, LUCA имел возможность дышать до того, как в воздухе появился кислород! Кастрезана и Сарасте, несомненно, оценили значение этого открытия: «Доказательства того, что аэробное дыхание могло эволюционировать до выделения в атмосферу кислорода фотосинтезирующими организмами, противоречат тому, что сказано в учебниках».

Механизм восстановления кислорода при участии цитохромоксидазы – чудо наноинженерии. Фермент использует электроны, выделяющиеся при окислении глюкозы. Он поочередно передает четыре электрона и четыре протона на молекулу кислорода, в результате чего образуются две молекулы воды. Эта реакция противоположна реакции расщепления воды при фотосинтезе:

$$\mathbf{O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O}$$

Реакция соединения водорода с кислородом – самая важная стадия процесса аэробного дыхания. Возможно, многие помнят демонстрацию этой реакции на уроке химии, поскольку она сопровождается взрывом. Как и во всех реакциях с участием кислорода, электроны передаются по одному. Поэтому сложнейшая задача цитохромоксидазы заключается в том, чтобы собрать выделяющуюся энергию, но не допустить утечки свободных радикалов. И эта задача выполняется с высочайшей точностью. В митохондриях современных организмов цитохромоксидаза практически не выпускает свободных радикалов (все свободные радикалы ухитряются сбежать из других белковых комплексов электронтранспортной цепи). Благодаря способности впитывать весь кислород и превращать его в воду, не допуская выделения токсичных промежуточных продуктов, цитохромоксидазу можно считать мощнейшим антиоксидантом, не имеющим себе равных. Дополнительным преимуществом данного процесса является извлечение из молекулы глюкозы четырехкратного количества энергии по сравнению со всеми другими формами дыхания.

На протяжении многих лет эволюцию цитохромоксидазы связывали именно с ее антиоксидантным действием. Фермент изначально возник при повышении содержания кислорода в воздухе в результате фотосинтеза и только потом стал использоваться в качестве дыхательного фермента. Такой сценарий подтверждался наличием второй (несвязанной в эволюционном плане) формы

цитохромоксидазы у некоторых протеобактерий, включая *Escherichia coli* и *Azotobacter vinelandii* . Вторая форма в сто раз менее избирательна по отношению к кислороду (она, в частности, не отличает кислород от таких молекул, как оксид азота NO), но работает намного активнее, очень быстро перерабатывая избыток кислорода. Более того, эта оксидаза включается только тогда, когда бактерия попадает в среду с высоким содержанием кислорода, где действует как пылесос, засасывая кислород и аналогичные молекулы.

Таким образом, активность цитохромоксидаз двух типов зависит от содержания кислорода в среде. Действительно очень похоже, что эти ферменты появились для защиты клеток от кислорода. В таком случае ревизионистская гипотеза Кастрезаны и Сарасте повисает в воздухе. Если у LUCA была цитохромоксидаза, она не могла возникнуть в ответ на повышение концентрации кислорода, которое произошло только через миллиард лет. Так как и зачем появился этот фермент? В главе 7 мы говорили о том, что озера и мелкие моря находились в состоянии окислительного стресса, вызванного ультрафиолетовым излучением, расщеплявшим воду с образованием свободных радикалов кислорода и пероксида водорода. Такие ферменты-антиоксиданты, как супероксиддисмутаза (СОД), найдены у представителей всех трех доменов жизни и, вполне вероятно, могли быть у LUCA. Возможно, цитохромоксидаза тоже возникла как средство защиты от ультрафиолетового излучения, а не в ответ на повышение концентрации кислорода в воздухе?

Точного ответа мы не знаем, но, скорее всего, это не так. Если бы данный фермент возник как антиоксидант для защиты от ультрафиолетового излучения, его функция в дыхательной цепи (накопление энергии от передачи электронов кислороду, а не только поглощение газообразного кислорода) эволюционировала бы позднее независимым путем в различных ветвях бактерий и архей. В таком случае эти группы клеток должны иметь разные механизмы накопления энергии. Однако механизмы чрезвычайно похожи и поэтому унаследованы от общего предка[51]. Таким образом, если исходно цитохромоксидаза возникла не как антиоксидант, значит, она была нужна для реализации ее теперешнего предназначения – получения энергии от передачи электронов на молекулу кислорода. Вам такой сценарий кажется более правдоподобным? Мы видели, что окислительный стресс без кислорода возможен, но можно ли представить себе кислородное дыхание без кислорода? Все зависит от того, что значит «без кислорода». Понятие «аноксические условия» (отсутствие кислорода) чрезвычайно расплывчатое и для геологов,

---

[51] Это проверяемая гипотеза, но на момент написания книги у нас нет окончательного подтверждения ее справедливости или ошибочности. Все истинные цитохромоксидазы получают энергию от кислорода путем перекачивания протонов через мембраны. Градиент протонов используется для производства молекул АТФ. Создание градиента протонов и его превращение в химическую энергию в форме АТФ называют *хемиосмотическим сопряжением* , и это процесс является универсальным для большинства способов дыхания, как и фотосинтез – еще один пример фундаментальной универсальности жизни. Если выяснится, что цитохромоксидазы бактерий и архей пользуются одинаковыми механизмами перекачивания протонов, это подтвердит наличие дыхательной функции у их общего предка. Напротив, если детали этого механизма в двух доменах жизни различаются, следовательно, цитохромоксидаза возникла в клетках LUCA для решения другой задачи, например для защиты от кислорода или денитрификации (превращения нитратов в азот), а позднее была адаптирована для дыхания в клетках бактерий и архей независимым образом. Имеющиеся на настоящий момент данные позволяют предположить, что цитохромоксидаза перекачивает протоны в клетках бактерий и архей по одному и тому же механизму, так что, вероятно, LUCA использовал этот фермент для этой же цели.

зоологов и микробиологов имеет разное значение. Геологи называют «аэробной средой» такую среду, в которой содержание кислорода не ниже 18% современного содержания кислорода в атмосфере, а «дизаэробной средой» они называют среду с более низким содержанием кислорода. Среду с содержанием кислорода менее 1% геологи называют «азоической» или «аноксической». Зоологи говорят о «нормоксических» и «гипоксических» условиях: гипоксией называют такое содержание кислорода, при котором нарушается процесс дыхания, обычно это ниже 50% современного содержания кислорода в атмосфере. Микробиологи оперируют другими терминами, в частности, используют такой показатель, как точка Пастера – концентрация кислорода, при которой некоторые микроорганизмы переключаются с аэробного дыхания на брожение (обычно ниже 1% современного содержания кислорода в воздухе). Однако некоторые микробы дышат кислородом даже при его очень низком содержании в воздухе, ниже 0,1% нормального уровня. Такие условия – очевидно аноксические для геологов – вполне могли существовать на древней Земле, особенно в мелких водоемах за счет расщепления воды.

Удивительно, что некоторые современные микроорганизмы способны использовать кислород в еще более низкой концентрации. Например, некоторые виды протеобактерий живут в симбиозе с бобовыми растениями, поселяясь в их клубеньках. В обмен на кров и защиту они снабжают растения нитратами, которые синтезируют из азота воздуха. Активность нитрогеназы, катализирующей эту реакция, ингибируется кислородом даже в очень низкой концентрации. Бобовые растения и азотфиксирующие бактерии устроены таким образом, чтобы поддерживать минимальную концентрацию кислорода в клубеньках. Бактерии окружают себя толстым слоем слизи, препятствующей проникновению кислорода. Если этой защиты недостаточно, они активируют фермент, который быстро захватывает кислород, не производя энергии. Бобовые растения синтезируют родственный гемоглобину кислород-связывающий фермент леггемоглобин, регулирующий концентрацию свободного кислорода. Благодаря этим адаптациям уровень кислорода в клетках бактерий ниже 0,01% атмосферного уровня, так что кислород не мешает действию нитрогеназы.

Удивительно, что при всех этих адаптациях, призванных минимизировать концентрацию кислорода, некоторые азотфиксирующие бактерии, такие как *Bradyrhizobium japonicum* , являются аэробами. Их форма цитохромоксидазы, известная как FixN, отличается чрезвычайно высоким сродством к кислороду. Этот фермент – дальний родственник митохондриальной цитохромоксидазы; вероятно, обе формы произошли от общего предка. По некоторым данным, FixN функционально связана с леггемоглобином, который высвобождает связанный кислород только при очень низком содержании кислорода в среде. Таким образом, поддержание низкой концентрации кислорода достигается за счет нескольких механизмов, и весь кислород, которому удается прорваться через эту защиту, связывается леггемоглобином. При *очень низкой* концентрации кислорода (ниже 0,01%) леггемоглобин передает связанный кислород оксидазе FixN, использующей его для получения энергии в форме АТФ. Система в целом очень стабильна и направлена на регуляцию содержания кислорода, а не на его ликвидацию.

Система клубеньков – пример метаболизма при крайне низком содержании кислорода, но в целом практически то же самое происходит и в клетках человеческого тела. Наша очевидная зависимость от кислорода скрывает от нас тот факт, что клетки внутренних органов совсем не адаптированы к приему кислородных ванн. Развитие многоклеточных организмов, возможно, отчасти

было вызвано необходимостью защищаться от кислорода, поскольку внутри организма концентрация кислорода ниже, чем снаружи. Нашу элегантную систему циркуляции крови, которую в первую очередь рассматривают в качестве системы распределения кислорода между индивидуальными клетками, вполне можно воспринимать как средство защиты от кислорода или по крайней мере контроля его содержания.

Давайте остановимся на этом чуть подробнее. Атмосферное давление сухого воздуха на уровне моря составляет около 760 мм рт. ст. Примерно 78% этого давления обеспечивает азот, а 21% – кислород. Таким образом, давление кислорода в атмосфере составляет около 160 мм рт. ст. В легких кислород связывается с гемоглобином, в большом количестве содержащимся в эритроцитах циркулирующей крови. В артериальной крови гемоглобин насыщен кислородом на 95%, и давление кислорода составляет около 100 мм рт. ст. По мере прохождения крови через органы и ткани гемоглобин отдает кислород, так что давление кислорода снижается и на уровне сердца составляет около 85 мм рт. ст., на уровне артериол – 70 мм рт. ст., и в сети капилляров – 50 мм рт. ст. Здесь гемоглобин насыщен кислородом примерно на 60 – 70%. Кислород отделяется от гемоглобина и диффундирует в клетки тканей по градиенту концентрации. Этот градиент постоянно поддерживается за счет выведения кислорода в процессе дыхания. В большинстве клеток давление кислорода составляет 1 – 10 мм рт. ст. Наконец, кислород попадает в митохондрии, где за счет интенсивного дыхания его содержание снижается еще больше. Давление кислорода внутри митохондрий обычно ниже 0,5 мм рт. ст., что эквивалентно 0,3% содержания кислорода в атмосфере, или 0,07% общего атмосферного давления. Таким образом, содержание кислорода в митохондриях почти такое же, как в гипотетических «аноксических» условиях на первозданной Земле. Не является ли это отголоском прошлого?

Можно также сравнить функции гемоглобина и родственных ему белков, включая мышечный белок миоглобин, в клубеньках бобовых растений и в клетках животных. После всего, что вы уже узнали из данной главы, вас не должно удивлять наличие похожего на гемоглобин белка (с очень близкой последовательностью) у археи *Halobacterium salinarum* , о чем в 2000 г. в журнале *Nature* сообщил Шаобин Хоу и его коллеги из Университета Гонолулу на Гавайях. Древнейшее происхождение гемоглобина и миоглобина уже никого не удивляет; аналогичные последовательности обнаружены и у бактерий. Но открытие Хоу показывает, что подобные молекулы могли существовать уже у LUCA.

Зачем LUCA или другим одноклеточным организмам нужен гемоглобин – белок, который переносит кислород в крови животных? Взгляните на проблему под другим углом, и все встанет на свои места: гемоглобин следует рассматривать не как переносчик кислорода, а как регулятор уровня кислорода. Именно такую функцию выполняет леггемоглобин в клубеньках бобовых растений – он поддерживает очень низкую внутриклеточную концентрацию кислорода, высвобождая кислород только по требованию. Так же работает миоглобин, ответственный за красный цвет мышц животных. Структура миоглобина похожа на структуру одной субъединицы гемоглобина, а его сродство к кислороду выше, чем сродство гемоглобина. Именно поэтому миоглобин может выводить кислород из кровотока и запасать его в мышцах. В мышцах китов и других глубоководных животных очень много миоглобина, связывающего большой объем кислорода, что позволяет животным часами находиться под водой. Однако уровень свободного кислорода в их мышцах постоянно остается низким.

Такая же система реализуется и в одноклеточных организмах. Их гемоглобиноподобные белки сначала запасают, а потом постепенно высвобождают кислород, поддерживая в клетках его низкую концентрацию, пригодную для дыхания. Именно эту регуляторную функцию подтверждает открытие Хоу и его коллег. Обнаруженная ими в клетках *Halobacterium salinanim* молекула действует в качестве кислородного датчика, позволяющего клетке определять уровень кислорода и перемещаться в зону его оптимальной концентрации. Некоторые бактерии тоже имеют аналогичные датчики. Общий знаменатель во всех этих механизмах – способность поддерживать внутриклеточную концентрацию кислорода на определенном уровне.

В таком ключе утверждение Кастрезаны и Сарасте о том, что LUCA мог дышать кислородом, приобретает смысл. Клеткам LUCA нужно было совсем немного кислорода, возможно, едва детектируемое количество, но они могли запасать его и использовать при необходимости. Если это так, многие потомки LUCA, по-видимому, потеряли способность применять кислород для производства энергии в связи с адаптацией к жизни в специфических условиях. Другие утратили возможность перерабатывать сульфиты или нитриты. Предки эукариот, очевидно, потеряли гены большинства белков дыхательной цепи, включая ген цитохромоксидазы, но затем получили некоторые из них обратно от пурпурных бактерий, превратившихся в митохондрии. Изменившиеся до неузнаваемости обломки этих генов, наверное, по-прежнему составляют часть «мусорной» ДНК[52]. Самое удивительное заключается в том, что LUCA мог использовать кислород для получения энергии уже 4 млрд лет назад. Безусловно, эта клетка умела защищаться от кислорода и, возможно, использовала для этого гемоглобиноподобные белки и антиоксидантные ферменты, такие как СОД. В очередной раз, теперь уже с помощью генетических данных, мы доказали несостоятельность гипотезы о том, что антиоксиданты появились в ответ на увеличение концентрации кислорода в воздухе.

Конечно, это гипотетический сценарий, но он подтверждается интересными и согласованными доказательствами. Вывод о том, что LUCA имел гибкий метаболизм, позволяет разрешить ряд старых парадоксов, в частности эволюцию фотосинтеза, древнейшее происхождение гемоглобина и аэробного дыхания. Если основные тезисы нашего сценария верны, традиционные представления придется пересматривать практически полностью.

Итак, давайте кратко сформулируем базовые положения новой эволюционной схемы. LUCA жил в среде, сформированной под действием космического излучения. Где бы жизнь ни появилась изначально, LUCA должен был жить на поверхности океана, хотя бы какое-то время. Поскольку археи произошли от LUCA (а не наоборот), серные термофильные организмы не могли быть самыми первыми формами жизни, как считают некоторые. Напротив, если LUCA обладал гибким метаболизмом, он жил в изменяющемся мире, в том числе на поверхности океана.

---

[52] Гены, вышедшие из употребления позднее, все еще можно узнать, поскольку за более короткий отрезок времени их последовательности меньше изменились. Благодаря определению полной нуклеотидной последовательности генома человека мы узнали, какое множество генов было утеряно. Хороший пример – восприятие запаха. Когда-то у наших предков было 900 обонятельных генов, но 60% оказались «испорчены» (на их основе не может синтезироваться функциональный белок). Когда наши предки приматы стали лазать по деревьям, зрение стало играть более важную роль в борьбе за выживание, чем обоняние, так что многие обонятельные гены оказались ненужными и разрушились.

Действие излучения на поверхность океана не привело к исчезновению всех форм жизни, как иногда пытаются изобразить. Путем расщепления воды с образованием свободных радикалов и пероксида водорода ультрафиолетовые лучи обеспечили дополнительный источник энергии. Пероксид водорода – сравнительно устойчивое соединение, которое способно накапливаться в мелких водоемах, а затем расщепляться на воду и кислород. Клетки могли захватывать и запасать этот кислород с помощью гемоглобина. Затем кислород высвобождался для получения энергии при участии цитохромоксидазы. Гемовая группа, как в цитохромоксидазе и гемоглобине, могла стать основой эволюции химически родственных хлорофиллов, способных превращать энергию света в сахара с помощью вариантов дыхательных цепей[53].

Вероятно, первые фотосинтезирующие организмы расщепляли сероводород или соли железа, но по мере исчерпания этих ресурсов в результате окислительного стресса в изолированных водоемах им пришлось переходить на другие субстраты – пероксид водорода и воду. С появлением оксигенного фотосинтеза в атмосфере и в океанах начал накапливаться свободный кислород. Однако оптимальная для дыхания концентрация кислорода осталась практически такой же, какой она была в момент возникновения первых дыхательных ферментов. Даже сегодня человеческая цитохромоксидаза лучше всего функционирует при концентрации кислорода ниже 0,3% атмосферного уровня. И человеческое тело поддерживает концентрацию кислорода в митохондриях именно на этом уровне.

Такая версия событий позволяет сделать выводы, имеющие непосредственное отношение к новейшим результатам медицинских исследований относительно использования антиоксидантов. Постоянное несоответствие между концентрацией кислорода во внешней и во внутриклеточной среде является причиной многих заболеваний человека и разрешается на уровне индивидуальных клеток. Сохранение древнейшего антиоксидантного равновесия можно сравнить с сохранением солевого состава жидкостей организма, по-прежнему соответствующего составу морской воды, в которой возникли наши одноклеточные предки. (Дж. Б. С. Холдейн называл весь комплекс клеток человеческого тела «морским монстром».)

Поддержание антиоксидантного равновесия – обязательная функция клетки, предсказуемым образом изменяющейся при различных способах лечения. Некоторые молекулы (о них мы говорили в данной главе) выполняют антиоксидантную функцию. Каталаза расщепляет пероксид водорода с образованием кислорода, но без образования свободных радикалов. Гемоглобины и миоглобины связывают кислород и высвобождают его только тогда, когда его концентрация снижается до безопасного уровня. Цитохромоксидаза вычищает избыток кислорода, опять же не приводя к выделению свободных радикалов. Все эти реакции регулируют внутриклеточное содержание кислорода и тем самым препятствуют выделению свободных радикалов кислорода. Вполне логично предположить, что каталаза возникла и для того, чтобы производить кислород из пероксида водорода, и для того, чтобы снижать концентрацию токсичного кислорода. Гемоглобин тоже мог эволюционировать для связывания кислорода в те времена, когда этот газ был редким и ценным ресурсом. Цитохромоксидаза, по-видимому,

[53] О сходстве механизмов реакций цитохромоксидазы и кислород-выделяющего комплекса писали, в частности, Куртис Хогансон и его коллеги из Университета Мичигана (см. список литературы в конце книги).

эволюционировала как метаболический фермент, а не как антиоксидант. Их эволюционное прошлое неотделимо от их современной функции, но мы, к сожалению, ничего об этом не знаем.

Такая многофункциональность может объяснять странные несоответствия, связанные с самим словом «антиоксидант» и с представлением о том, что молекулы эволюционируют для какой-то одной цели. Многие так называемые антиоксиданты имеют несколько функций и задействованы в различных регуляторных механизмах в клетке. И поэтому антиоксиданты поддерживают концентрацию кислорода в клетке в каких-то физиологических пределах, а не просто устраняют свободные радикалы. Это очень важно. Часто пищевые добавки антиоксидантов принимают для устранения свободных радикалов, но это может повлиять на регуляторные механизмы в клетках. Таким образом, нельзя заниматься только изучением болезни как таковой, необходимо в эволюционной перспективе задаваться вопросом, *почему* дело обстоит именно так и что может произойти, если мы попытаемся вмешаться. В следующих двух главах мы увидим, насколько плотно антиоксиданты вплетены в механизмы жизнедеятельности клетки. Мы попробуем понять, как все вышесказанное может помочь нам повлиять на процессы старения и развития заболеваний.

Глава девятая. Парадокс. Витамин С и двуличье антиоксидантов

Съедай по яблоку в день, и врач тебе не понадобится – гласит народная мудрость. Так ли это? И если так, то почему? Ответ на первый вопрос в наш просвещенный век формулируется просто: если в рацион питания ежедневно включать пять 80-граммовых порций овощей и фруктов, это позволяет снизить риск смерти от сердечного приступа, инсульта и некоторых видов рака, особенно дыхательной и пищеварительной системы. И этот фактор действует вне зависимости от других факторов или привычек, таких как курение, избыточный вес, повышенный уровень холестерина и артериального давления. Большинство людей регулярно съедают по три порции овощей и фруктов. В нескольких широких эпидемиологических исследованиях было показано, что повышение потребления этих продуктов до пяти порций в день может снизить риск развития рака на 20%, а риск сердечного приступа или инсульта – на 15%. Как однажды заметил Клемент Фрейд[54], люди, заботящиеся о своем здоровье, не только чувствуют себя лучше, но действительно живут дольше. В эпидемиологических исследованиях, продолжавшихся на протяжении 17 лет, было показано, что уровень смертности среди 11 тыс. человек, посещавших магазины здорового питания или магазины или клубы вегетарианцев, был в два раза ниже, чем в общей популяции. Это исследование было проведено врачами из Госпиталя Джона Рэдклиффа в Оксфорде и опубликовано в *British Medical Journal* , а не в каком-нибудь популярном журнале для сторонников здорового образа жизни. Даже с учетом всех методологических сложностей в проведении подобных исследований и моей собственной нелюбви к фруктам приходится признать, что богатая овощами и фруктами диета полезна для здоровья. Трудность заключается в том, чтобы убедить детей и взрослых, особенно

[54] Клемент Фрейд (1924 – 2009) – британский писатель и общественный деятель, ресторатор; внук Зигмунда Фрейда. – *Примеч. пер.*

жителей севера Европы и США, соответствующим образом изменить рацион питания.

Польза овощей и фруктов не вызывает сомнения, однако эпидемиология питания со всеми связями и корреляциями имеет два измерения. Чтобы разобраться в проблеме, нужно ответить на вопрос «*почему?* », а это интереснее и сложнее. Ясно, что фрукты и овощи полезны, но это все, что нам известно. Глубину нашего невежества выразили Джон Гаттридж и Барри Холлиуэлл: «Двадцать лет исследований в области диетологии подвели нас к тому, что в „развитых“ странах путь к здоровому образу жизни проходит через употребление большего количества растительной пищи, что было известно уже Гиппократу. Только мы по-прежнему не знаем почему».

Если любого из нас попросят объяснить это наблюдение, я думаю, большинство людей станут рассуждать о витамине С, антиоксидантах и т. п. Реальность, конечно же, гораздо сложнее. Оздоровительный эффект сотен, если не тысяч, биологически активных веществ, выделенных из овощей и фруктов, так и не был окончательно подтвержден. Учитывая невероятное количество разнообразных данных, не приходится удивляться, что мы возвращаемся к нескольким давно известным витаминам, которые действительно заменяют потребление многих других веществ. Хороший пример – исследование Кей-Ти Кхау и ее группы в Кембридже. Результаты были опубликованы в медицинском журнале *The Lancet* в 2001 г., а затем широко и неверно истолкованы прессой: потребление витамина С продлевает жизнь. На самом же деле, в работе было показано, что риск смерти от различных причин выше у людей с низким уровнем витамина С в плазме крови. Напротив, за время исследований люди с высоким уровнем витамина С в плазме умирали реже. Люди с самым высоким уровнем витамина С умирали *вдвое* реже, чем люди с самым низким показателем. Кхау и ее соавторы подчеркивали, что *не* обнаружили связи между приемом добавок витамина С и смертностью. Скорее, наблюдалась связь с общим рационом питания. Авторы не пытались установить количество витамина С и других веществ в каждой порции еды (не из-за лени: постановка специфического вопроса позволяет отсечь несущественные детали). Например, они не измеряли уровень витамина Е или бета-каротина. Если бы их определяли, наверняка нашли бы аналогичную корреляцию, поскольку во фруктах содержится множество различных антиоксидантов. Однако это не означает, что именно они отвечают за снижение уровня смертности. А потому в данном исследовании уровень витамина С в плазме был просто неким усредненным показателем, отражавшим общее потребление фруктов. А о роли самого витамина С нам по-прежнему мало что известно.

Поскольку витамин С, с одной стороны, всем знаком, а с другой стороны, по-прежнему остается загадкой, мы начнем обсуждение функции антиоксидантов именно с него. Часто витамин С называют просто водорастворимым антиоксидантом, но на этом примере можно показать, насколько сложно описать действие антиоксиданта. Вот слова Тома Кирквуда, занимающегося проблемами старения в Университете Ньюкасла, которые он произнес на ритовской лекции[55] службы Би-би-си в 2001 г.:

[55] Ежегодный цикл лекций на радио BBC на политические, экономические, научные или другие темы, которые читают видные политические и общественные деятели или ученые; названы в честь первого директора BBC лорда Рита. – *Примеч. пер.*

> «Когда молекула витамина С встречает свободный радикал, она переходит в окисленную форму, а свободный радикал становится неопасным. Затем окисленный витамин С возвращается в исходное состояние под действием фермента, называемого редуктазой. Витамин – как боксер, который выходит на ринг, получает удар в челюсть, отходит в свой угол, чтобы передохнуть, а затем повторяет все сначала».

Описание Кирквуда нельзя назвать неправильным, но оно одностороннее. Эта замечательная простота является источником множества проблем. Да, молекулярная функция витамина С так же проста и однообразна, как подбрасывание монеты, вот только действие оказывается чрезвычайно разнообразным, непредсказуемым и в значительной степени зависит от среды, в которой действует витамин. Как монета может повернуться двумя сторонами, так и витамин С может, с одной стороны, защитить от болезни, с другой стороны, убить опухоль или самого человека. Мне нравится образное высказывание по этому поводу химика и диетолога Уильяма Портера, нехарактерное для научного журнала:

> «В списке всех парадоксальных соединений витамин С, наверное, занимает первое место. Вот уж действительно двуликий Янус, доктор Джекилл и мистер Хайд, оксюморон среди антиоксидантов».

Лишь несколько тем вызывают в медицинской среде такую бурную и бессмысленную дискуссию, как функция витамина С. И если искать виновного, придется указать на знаменитого химика, борца за мир и дважды лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга. Я расскажу немного о его жизни, поскольку к его взглядам нельзя относиться с пренебрежением. Но, как мы увидим далее, принимать их без всякой критики тоже нельзя.

Совершенно несправедливо, если память о Полинге окажется навсегда связанной с его противоречивыми идеями о роли витамина С. Никто другой не оставил такой глубокий след в химии XX в., как Полинг. Один из рецензентов классического учебника Полинга «Природа химической связи и структура молекул и кристаллов», вышедшего в 1939 г., писал, что благодаря Полингу химию теперь можно не только выучить, но и понять. Первую Нобелевскую премию Полинг получил в 1954 г. «за исследования природы химической связи и их приложение к изучению сложных соединений». Это означает, что Полинга наградили не за какое-то отдельное исследование, а за цикл работ, выполненных на протяжении 20 лет, что редко случалось в истории Нобелевского института. Все ранние исследования Полинга были связаны общей идеей – применением законов квантовой механики к анализу структуры химической связи. Полинг находил длину и направление отдельных связей с помощью методов рентгеновской дифракции, магнетизма и калориметрии (измерения количества тепла, выделяемого или поглощаемого в ходе химической реакции). На основании полученных значений он воссоздавал трехмерные структуры сложных молекул.

Одним из первых и важнейших достижений Полинга было применение к анализу структуры молекул *теории резонанса* , в соответствии с которой электрон «делокализуется» (распределяется) в молекуле таким образом, чтобы

максимально рассредоточить заряд и тем самым стабилизировать молекулы. Это очень помогает при анализе функции витамина С и других антиоксидантов.

В середине 1930-х гг. Полинг начал использовать свои аналитические методы для изучения структуры белков. Он продемонстрировал роль слабых электрических зарядов (водородных связей) в стабилизации трехмерной структуры белка и первым описал основные элементы структуры белка, такие как альфа-спирали и бета-слои, которые теперь известны любому студенту-биохимику. В начале 1950-х гг. Полинг попытался исследовать неизвестную на тот момент структуру ДНК. В книге «Двойная спираль» Джеймс Уотсон описывал смятение, которое охватило их с Френсисом Криком, когда они узнали, что проблемой ДНК занялся «величайший химик мира». Они ускорили работы, применяя методы самого Полинга, и страшно обрадовались, когда поняли, что тот допустил банальную ошибку.

К этому времени Полинг при поддержке своей жены, неутомимой Авы Хелен, стал сторонником активной антивоенной политики. Начиная с 1946 г. и на протяжении 1950-х и 1960-х гг. он много говорил о последствиях ядерных катастроф и, в частности, о риске врожденных дефектов и рака. В 1957 г. он составил петицию о запрещении испытаний ядерного оружия и в конечном итоге представил в Белый дом подписи 11 тыс. ученых, в числе которых были Альберт Эйнштейн, Бертран Рассел и Альберт Швейцер. Эта петиция ускорила подписание Договора о запрещении испытаний ядерного оружия, который вступил в силу 10 октября 1963 г., в тот же день, когда Полингу была вручена Нобелевская премия мира.

Антивоенная деятельность Полинга вызывала недовольство американского правительства в первые годы холодной войны, когда Комитет по антиамериканской деятельности и сенатор Маккарти вели активную антикоммунистическую «охоту на ведьм». В начале 1950-х гг. Полингом заинтересовалось ФБР, и ему было отказано в возобновлении паспорта из-за «недостаточно убедительных антикоммунистических взглядов». Только в 1954 г., когда ему вручили Нобелевскую премию по химии и газета *New York Times* предала гласности определенные материалы, ему вновь разрешили выезжать за пределы страны. Сложности возникали и на службе, в Калифорнийском технологическом институте. Национальный институт здоровья США сократил финансирование работ Полинга и еще 40 ученых, и в 1963 г. Полинг был вынужден уйти с факультета. После нескольких лет работы в Центре изучения демократических институтов в Санта-Барбаре, где он занимался проблемами войны и мира, в 1969 г. он наконец получил место на химическом факультете Стэндфордского университета. Здесь он продолжал исследования витамина С и других «ортомолекулярных» соединений, к которым он относил необходимые для жизни вещества, в норме присутствующие в человеческом организме. Позднее Полинг занялся организацией Института ортомолекулярной медицины Лайнуса Полинга, которому посвятил оставшиеся годы жизни.

Вот краткая биография человека, опубликовавшего в 1970 г. чрезвычайно популярную книгу «Витамин С и простуда», в которой он утверждал, что большие дозы витамина С могут предотвратить и победить простуду. Полинг и его жена сами следовали этим рекомендациям, принимая ежедневно от 10 до 40 г витамина С (что в несколько сотен раз выше рекомендованной суточной дозы), добавляя ложку витамина даже в апельсиновый сок. В последующие двадцать лет Полинг стал делать еще более смелые заявления, утверждая, что «мегадозы» витамина могут излечить от шизофрении и сердечно-сосудистых заболеваний, предотвратить инфаркт и рак и, возможно, продлить жизнь на несколько десятков лет. Самой спорной из всех идей Полинга и поддержавшего его

шотландского онколога Эвана Камерона была идея о внутривенном введении витамина С онкологическим больным на поздних стадиях заболевания, что якобы позволяло продлить жизнь в четыре раза, а в некоторых случаях даже вызвать полную ремиссию. В целом медицинское сообщество отреагировало на это предложение с недоверием, однако в Клинике Майо в Рочестере (Миннесота) были проведены три небольших клинических испытания на онкологических больных на поздней стадии заболевания. Ни в одном из трех случаев положительного эффекта обнаружено не было. Полинг и Камерон утверждали, что испытания не могли дать результата, поскольку проводились неправильно: витамин С давали пациентам недостаточно долго и назначали в виде таблеток, а не внутривенно. В 1989 г. Национальный институт здоровья согласился рассмотреть 25 случаев, выбранных Камероном, которые могли бы подтвердить положительный эффект «мегадоз» витамина С при лечении онкологических больных. В ответном письме, направленном Полингу в 1991 г., говорилось, что эти случаи не являлись достаточным доказательством положительной роли витамина С.

Полинг был великаном XX в., и его труды заложили основы современной химии. Возможно, он проявлял невыносимую самоуверенность, но не непогрешимость, как выяснили Уотсон и Крик. Он всегда шел нестандартными путями. В книге «Двойная спираль», написанной еще до обращения Полинга к ортомолекулярной медицине, Уотсон называл методы Полинга в химии скорее интуитивными, чем математическими, да и сам Полинг говорил о своем подходе как о «стохастическом». Полинг, имевший независимый характер, ощущал предательство научной среды и защищался, а иногда позволял себе и персональные выпады. Его опыт сказался на его отношении к фармацевтической индустрии и к врачам, которых он называл «индустрией болезней» и обвинял в обмане населения и заинтересованности в расширении рынка лекарств. Врачи со своей стороны не признавали идей Полинга о пользе витамина С и считали их жульничеством. Журналы отказывались печатать его статьи, и споры переросли в публичные оскорбления. Так возник тупик, выход из которого не найден и по сей день. Полинг умер в 1994 г. в возрасте 93 лет обиженным и ожесточенным. Если он был прав, он решил одну из самых серьезных проблем человечества – нашел способ стареть без болезней, а мы, дураки, отвернулись от предложенного им простого решения. Однако старческие недуги так и не были побеждены даже теми, кто следовал примеру Полинга. Простим того, кто считает, что он ошибался, и попробуем разобраться, имелась ли в идеях Полинга доля истины.

Витамин С получил статус витамина (компонента питания, необходимого организму в следовых количествах) в связи с одним любопытным обстоятельством. За исключением высших приматов, морских свинок и фруктовых летучих мышей, практически все растения и животные сами синтезируют витамин С. А вот мы должны получать его с пищей, поскольку общий предок высших приматов когда-то потерял ген гулонолактоноксидазы – фермента, катализирующего последнюю стадию синтеза витамина С. В результате все человечество страдает от этого врожденного метаболического дефекта. Полинг постоянно привлекал внимание к этому факту: он показывал пробирку с витамином С, синтезированным за один день в организме козы, и приговаривал: «Я больше верю в биохимию козы, чем в советы докторов»[56].

[56] Это количество (5 – 10 г витамина) получено путем экстраполяции результатов измерений концентрации витамина в гомогенизированных образцах печени козы и может не отражать реального количества витамина, синтезируемого в организме козы за сутки.

Этот, казалось бы, справедливый аргумент необходимо опровергнуть. Потеря гена гулонолактоноксидазы нашими предками не была ошибкой, иначе естественный отбор уничтожил бы этих существ. Но, поскольку утратившие этот ген организмы в конечном итоге заняли доминирующее положение среди приматов, такая потеря должна была обеспечивать какое-то преимущество. Одну идею по этому поводу высказали Холлиуэлл и Гаттридж. Они акцентировали внимание на том, что в реакции синтеза витамина С при участии гулонолактоноксидазы в качестве побочного продукта выделяется пероксид водорода. Это означает, что активный синтез витамина С в организме таких животных, как крысы, может приводить к окислительному стрессу. Возможно, лучше потреблять много овощей и фруктов, содержащих готовый витамин, чем синтезировать его. Один из аргументов Полинга состоял в том, что гориллы ежедневно получают с пищей примерно 5 г витамина С. Наши с вами предки из эпохи палеолита, по-видимому, потребляли ежедневно около 400 мг.

Недостаточное употребление витамина С может стать причиной цинги (скорбута). Теперь эта болезнь встречается редко, но когда-то была страшным бичом, уносившим жизни многих моряков, лишенных свежей пищи на протяжении многих месяцев плавания. Цинга косила солдат во время военных кампаний – от Крестовых походов до Первой мировой войны. Болезнь угрожала путешественникам, которые иногда проводили в море несколько месяцев или даже лет. Один такой случай произошел в 1536 г.: тогда цингой заболели 100 из 110 человек из команды французского мореплавателя Жака Картье, основавшего Монреаль. Это случилось зимой, когда корабли Картье застряли во льдах реки Святого Лаврентия. Картье писал, что у больных слабели и опухали ноги и сильно кровоточили десны. Другие симптомы цинги – анемия, кровоподтеки на коже, слабость, сердечная недостаточность; в конечном итоге может наступить смерть. Через 30 лет после той страшной зимы для предотвращения цинги голландский врач Ронсеус советовал морякам есть апельсины, а в 1639 г. английский врач Джон Вудал рекомендовал лимонный сок. Однако Британское адмиралтейство с характерным безразличием игнорировало эти рекомендации даже после гибели половины состава экспедиции лорда Энсона во время кругосветного путешествия в 1740 г. До возвращения Энсона в Англию в 1744 г. из 1955 моряков 320 умерли от лихорадки и дизентерии, а 997 – от цинги.

Возмущенный этой ужасающей ситуацией шотландский военно-морской врач Джеймс Линд в 1753 г. написал «Трактат о цинге», в котором тоже рекомендовал морякам пить сок цитрусовых. Однако, в отличие от предшественников, он доказал свою теорию в первых в истории медицины клинических испытаниях на борту английского военного корабля «Солсбери» в 1747 г. Линд проверил несколько существовавших на тот момент способов лечения на 12 матросах, заболевших цингой. Двое ежедневно получали кварту сидра, двое пили купорос, двое – уксус, двое – морскую воду, двое ели апельсины и лимоны, а еще двое получали снадобье из чеснока, редьки, перуанского бальзама и мирры. Те двое, что ели апельсины и лимоны, очень быстро поправились и стали ухаживать за остальными. Слабые признаки улучшения были замечены еще лишь у двух человек, получавших сидр. Любопытно, но сам Линд воспринимал цингу не как результат авитаминоза, а как заразное заболевание, распространяющееся во влажном воздухе. Он считал, что лимонный сок, как мыло, может расщепить вредные частицы.

Рекомендации Линда воплотил в жизнь капитан Кук во время кругосветных плаваний в 1768 и 1775 гг. Кук был чрезвычайно требовательным

командиром и придирчиво следил за рационом питания экипажа, соблюдением чистоты, проветриванием помещений и моральным духом команды. Он заставлял моряков есть сырые лимоны, апельсины, лук, капусту, а также квашеную капусту и солод. Почти за шесть лет, проведенных в море, из всей команды Кука от цинги погиб лишь один человек. Но только в 1795 г. Британское Адмиралтейство признало справедливость требований Линда и согласилось снабжать британских моряков лимонным соком. Благодаря усилиям морского врача сэра Гилберта Блейна, активно распространявшего информацию о пользе лимонного сока, были достигнуты потрясающие результаты. Раньше в военно-морской госпиталь Хаслар ежегодно посыпало около 1000 больных цингой, тогда как между 1806 и 1810 гг. таких больных было всего двое. Как позднее заметил историк Рой Портер, лимоны сыграли в победе над Наполеоном не менее важную роль, чем Нельсон. Однако это продолжалось недолго. Как обычно, в целях экономии Адмиралтейство заменило лимоны более дешевыми лаймами, которые содержат в четыре раза меньше витамина С. И цинга вернулась. К болезни добавилось еще и прозвище: британских моряков стали называть «лайми».

Идею о том, что цинга – не инфекционное заболевание, а результат авитаминоза, в 1840-х гг. развивал профессор медицины Джордж Бадд из Королевского колледжа Лондона, прозванный «пророком Баддом». В серии статей, опубликованных в *London Medical Gazette* под заголовком «Нарушения, вызванные недостаточным питанием», Бадд пророчествовал, что цингу вызывает «недостаток какого-то важнейшего элемента, который в ближайшем будущем будет открыт с помощью органической химии или экспериментов физиологов».

Однако пророчество Бадда сбылось только через 93 года. Отчасти это связано с тем, что концепцию авитаминоза затмила выдвинутая Пастером микробная теория заболеваний, которую с энтузиазмом стали применять ко всем болезням без разбора. И все же в конце 1920-х гг. несколько ученых попытались выделить «противоцинготный фактор» из апельсинов, лимонов, капусты и тканей надпочечников. Некоторым исследователям, включая венгерского биохимика Альберта Сент-Дьёрди, удалось выделить белые кристаллы кислого сахара, свойства которого соответствовали свойствам витамина С, но химическая структура этого вещества оставалась загадкой. Сент-Дьёрди предложил назвать вещество «игнозой» (окончание «оза» означало принадлежность вещества к классу сахаров, а корень «игн» указывал на его неизвестное происхождение). Название было отвергнуто, и Сент-Дьёрди предложил другое – «годноза» («божественный сахар»), но в конечном итоге в единственной фразе в статье, опубликованной в 1933 г. в журнале *Nature* , он употребил название «аскорбиновая кислота», поскольку вещество помогало от цинги (скорбута). Дальнейшие исследования продвигались очень быстро. В том же году аскорбиновую кислоту независимым путем синтезировали швейцарский химик польского происхождения Тадеуш Рейхштейн и английский химик-органик сэр Уолтер Хоуорс. Так что витамин С – не только первый витамин, химическую структуру которого удалось установить, но и первый витамин, синтезированный химическим путем.

Забавно, что отношение к витамину С как к лекарству от цинги помешало исследованию его нормальной функции в организме. При расчете рекомендованной суточной нормы потребления витамина С исходили из необходимости предотвращения заболевания, а не из какого-либо положительного критерия. Для предотвращения *клинических симптомов* цинги нужно совсем немного витамина С. В серии исследований, проведенных в

тюрьмах Айовы в 1960-х гг., было показано, что для устранения симптомов цинги достаточно всего 10 мг витамина в сутки. При повышении суточной дозы до 60 мг витамин С начинает выводиться с мочой, что указывает на его избыток в организме. Идея о том, что при потреблении 60 мг витамина С в сутки достигается насыщение организма, подтверждается скоростью распада витамина: в соответствии с результатами исследований в Айове продукты распада витамина выводятся с мочой со скоростью около 60 мг в сутки. Именно эти три фактора (предотвращение цинги с поправкой на ошибку, скорость выведения витамина С и скорость выведения продуктов его распада) стали основой рекомендуемой суточной нормы потребления (РСНП) витамина С, равной 60 мг.

Казалось бы, все ясно, но дело обстоит гораздо сложнее. В 1990-х гг. Марк Левайн из Национального института здоровья обратил внимание на практические и теоретические несоответствия. Левайн входил в состав комиссии, занимавшейся анализом 25 примеров благотворного влияния высоких доз витамина С, представленных Камероном, и с тех пор активно стремился наладить диалог между сторонниками традиционной медицины и приверженцами лечения витамином С.

Левайн не только поставил под сомнение точность ранних измерений концентрации витамина С и продуктов его распада, которые осуществлялись неспецифическими методами, но и более подробно проанализировал три фактора в основе определения РСНП. Во-первых, он выяснил, что для предотвращения цинги, по-видимому, требуется значительно меньше витамина С, чем для поддержания нормальных функций организма. Во-вторых, выделение с мочой не обязательно коррелирует с насыщением тканей организма: для одних веществ это так, для других иначе, а в случае витамина С это неизвестно. В-третьих, скорость распада витамина С зависит от ряда факторов, включая дозу препарата. При приеме высоких доз распад происходит быстрее, возможно, по той причине, что организму не требуется запасать это ценное вещество. Это означает, что оценки скорости расщепления, сделанные при приеме низких доз (30 или 60 мг), могут быть неверными. Таким образом, Левайн поставил под сомнение справедливость исходных предпосылок для определения РСНП витамина С.

Левайн попытался сформулировать собственные рекомендации по рациональному приему витамина С на основе известных биохимических процессов в организме и уровня насыщения крови и других тканей. Тем, кому интересен результат, сразу скажу, что, по данным Левайна, здоровый человек должен получать 200 мг витамина в сутки. Повышение дозы до 400 мг не давало очевидного преимущества, а доза выше 1 г могла быть опасна, поскольку в таком количестве витамин может вызывать диарею и способствовать образованию камней в почках. Суточная доза витамина от 200 до 400 мг соответствует употреблению пяти порций овощей и фруктов, так что те, кто правильно питается, не нуждаются в дополнительном приеме витамина. Мы увидим далее, что есть и другие причины не прибегать к помощи витаминов в виде пищевых добавок. В то же время, по данным Левайна, суточная норма 60 мг (в США с апреля 2000 г. повышена до 90 мг) является заниженной. Чтобы проследить за ходом его рассуждений, а также понять антиоксидантную функцию витамина, нужно подробнее рассмотреть действие витамина С в организме.

Витамин С участвует во множестве биохимических реакций, поддерживающих нормальную физиологическую функцию человеческого

организма. Лучше всего изучена роль витамина С в качестве кофактора (дополнительного фактора, необходимого для проявления активности фермента) в синтезе коллагена.

Коллагеновые волокна по массе составляют до 25% всего белка организма. Это вещество всем знакомо как желатин. Коллагеновые волокна – важнейший структурный и защитный элемент соединительных тканей, таких как кости, зубы, хрящи, сухожилия, кожа и кровеносные сосуды. При недостаточности витамина С коллагеновые волокна не могут нормально формироваться, с чем и связаны многие проявления цинги. Кровеносные сосуды становятся хрупкими, раны плохо заживают. Вероятно, именно повреждение сосудов является причиной кровоточивости десен, отека суставов, внезапного появления кровоподтеков. В конечном итоге, когда сосуды больше не могут удерживать жидкость, падает кровяное давление, и развивается сердечная недостаточность.

К другим характерным, но неспецифическим симптомам цинги относятся общее недомогание, слабость и анемия. От хронической усталости страдают миллионы людей на Земле; иногда она является проявлением «доклинической» формы цинги, иногда связана с чем-то другим. В «Трактате о цинге» Линд называл усталость ранним и неизменным симптомом заболевания. В принципе, усталость можно связать с нарушением синтеза коллагена, но, скорее всего, причина заключается в нарушении зависимого от витамина С синтеза аминокислоты карнитина. Он нужен для сжигания жиров. Выделяющиеся при расщеплении жиров жирные кислоты переносятся в митохондрии, где окисляются с выделением энергии. Однако жирные кислоты не могут попасть в митохондрии самостоятельно, им нужен переносчик – карнитин. Он также отвечает за выведение неизрасходованных органических кислот из митохондрий в цитоплазму. При недостатке витамина С организм не может синтезировать достаточно карнитина для получения энергии из жиров, а митохондрии засоряются токсичными органическими кислотами, что ослабляет эффективность извлечения энергии даже из глюкозы. Так что усталость – не такая уж высокая плата за столь серьезные нарушения.

Витамин С также задействован в работе нервной и эндокринной систем, поддерживающих организм в нормальном физиологическом и психологическом состоянии. Например, витамин С нужен для синтеза норадреналина – родственника адреналина, модулирующего наши реакции на стресс. Он нужен и для правильного функционирования фермента пептидил-глицин-альфа-амидирующей монооксигеназы (ПАМ), который содержится в разных тканях организма, включая гипофиз. Фермент отщепляет концевые фрагменты у многих незрелых пептидных гормонов и нейромедиаторов, тем самым активируя их. Без активации под действием ПАМ гормоны остаются нефункциональными. Чтобы вы удостоверились в том, что витамин С – не только водорастворимый антиоксидант и кофактор синтеза коллагена, перечислю лишь несколько пептидов. активируемых ПАМ: кортиколиберин (стимулирует выработку стероидных гормонов), гормон, высвобождающий гормон роста (стимулирует рост и влияет на энергетический метаболизм), кальцитонин (способствует всасыванию фосфата кальция и его распределение в костной ткани), гастрин (самый мощный стимулятор секреции желудочного сока), окситоцин (стимулятор секреции молока и сокращений матки), вазопрессин (регулирует водный баланс и активность кишечника), секретин (стимулирует секрецию ферментов поджелудочной железы и желчи), вещество Р (мощный вазодилататор и нейромедиатор, регулирующий восприятие боли, тактильных ощущений и температуры). Учитывая этот широчайший спектр действия, думаю, всем понятна степень зависимости

нашего физиологического состояния от витамина С.

Но это еще не все. Витамин С нужен белым клеткам крови – лейкоцитам. При бактериальной инфекции первую линию защиты обеспечивает группа лейкоцитов, называемых нейтрофилами, которые высасывают из окружающей среды витамин С с помощью миниатюрных белковых насосов, встроенных в клеточные мембраны. За несколько минут концентрация витамина С внутри клеток повышается в 10 раз, а если инфекционной процесс продолжается, то и в 30 раз по сравнению с концентрацией в покоящихся нейтрофилах или в 100 раз по сравнению с концентрацией в плазме даже тех людей, которые принимают добавки витамина.

Вот в чем заключается антиоксидантное действие витамина С в соответствии с описанием Тома Кирквуда, которое я привел в начале главы. Нейтрофилам эта дополнительная защита нужна, чтобы пережить ими же затеянную битву. Их можно сравнить с солдатами, натягивающими противогазы, прежде чем выпустить во врага облако хлора. Вместо хлора нейтрофилы выпускают множество свободных радикалов и другие мощные окислители (включая хлорноватистую кислоту – производное хлора), уничтожающие бактерий[57]. Витамин С предотвращает или замедляет гибель самих нейтрофилов и ускоряет гибель бактерий, которые не могут поглощать витамин С или продолжать пользоваться им в обедненном локальном окружении. Левайн отмечал, что поглощение витамина С нейтрофилами можно использовать в фармацевтических целях, учитывая распространение устойчивых к антибиотикам бактерий.

А что можно сказать об анемии? Она также является симптомом цинги, но в данном случае речь идет не о физиологическом нарушении, как обсуждалось выше. Витамин С действует на неорганическое железо, содержащееся в пище, в желудке и в кишечнике, превращая его из нерастворимой формы (Fe^{3+}) в растворимую (Fe^{2+}), которая может всасываться в кишечнике. (Это обратная реакция по отношениюк той, которая происходила во всепланетном масштабе в докембрийских океанах и приводила к образованию полосатых железных гор; см. главу 3.) При недостаточности витамина С всасывается слишком мало железа, чтобы снабжать эритроциты гемоглобином (который содержит железо), что и приводит к анемии.

Столь широкий спектр функций создает вокруг витамина С магическую ауру. Однако в каждом случае на молекулярном уровне витамин С выполняет одну и ту же работу, хотя результаты могут быть противоположными – как при подбрасывании монетки. Чтобы понять, что происходит, давайте более подробно рассмотрим синтез коллагена, на примере которого можно не только наблюдать за действием витамина С, но и объяснить его антиоксидантные свойства и потенциальную опасность.

Коллаген синтезируется лишь в присутствии кислорода (см. главу 4). Кислород, как и витамин С, нужен для модификации некоторых аминокислот в

[57] Мутация гена фермента NADH-оксидазы, генерирующего свободные радикалы кислорода в активированных нейтрофилах, приводит к патологическому состоянию, называемому хроническим гранулематозом. При этой патологии нейтрофилы не могут эффективно уничтожать бактерии, так что в коже, лимфатических узлах, легких, печени и костях возникают хронические гноящиеся гранулемы (зоны абсцесса). Больные часто страдают от оппортунистических инфекций. Болезнь часто проявляется в детском возрасте и отчасти контролируется приемом антибиотиков.

составе коллагена уже после их включения в белок. Модификация заключается в *гидроксилировании* (присоединении дополнительных ОН-групп) белковых молекул. Эти группы обеспечивают образование перекрестных сшивок между молекулами коллагена: сначала формирование тройных нитей коллагена, а затем их объединение в более толстые волокна. Именно эти перекрестные сшивки объясняют невероятную прочность коллагена. Если нет витамина С и кислорода, перекрестные сшивки не образуются, и соединительная ткань ослабевает. Кроме того, негидроксилированный коллаген не выводится, а удерживается в синтезирующих его клетках. Он менее стабилен, более чувствителен к нагреванию и легче расщепляется пищеварительными ферментами. Желе из такого коллагена вряд ли украсит праздничный стол.

Механизм гидроксилирования коллагена выдает секрет витамина С: он является донором электронов. Атом кислорода в гидроксильной группе происходит из молекулярного кислорода. Чтобы присоединить этот кислород, каждый из двух атомов в молекуле должен получить электрон. Они обычно передаются парами, и лишь немногие соединения могут отдать единственный электрон и при этом не потерять устойчивость и не стать чересчур реакционноспособными, например металлы, которые могут существовать в нескольких состояниях окисления, и витамин С. В биохимических реакциях витамин С *всегда* отдает электроны. И никак иначе. Нужно сказать, он не разбрасывается электронами направо и налево: в физиологических условиях он с наибольшей вероятностью отдает их железу или меди[58]. Именно это происходит при синтезе коллагена. Витамин С отдает электрон железу, находящемуся в активном центре фермента гидроксилирования. А железо передает электрон кислороду, который теперь может присоединяться к аминокислоте в молекуле коллагена. При этом железо окисляется и переходит в биологически неактивную форму (Fe^{3+}), в которой существует до тех пор, пока опять не получит электрон от витамина С.

Таким образом, роль витамина С состоит в регенерации биологически активной формы железа путем передачи электрона окисленной форме. Гидроксилирующий фермент действует как карусель, используя железо для присоединения кислорода к аминокислотным остаткам в белке. Снабжая железо электронами, витамин С обеспечивает безостановочное движение карусели.

Триумвират в составе железа (или меди), витамина С и кислорода является важнейшим элементом практически любого физиологического механизма с участием витамина С. Как минимум восемь ферментов используют витамин С в качестве кофактора, и все эти ферменты содержат железо или медь. Все они присоединяют кислород к аминокислотам с помощью железа или меди, и все используют витамин С для регенерации железа или меди в активной форме. По сути та же самая реакция обеспечивает всасывание железа в кишечнике. В этом случае витамин С передает электрон окисленному железу, переводя его в растворимую форму, которая может всасываться.

Почему витамин С так активно используется в качестве донора электронов? По двум причинам. Во-первых, витамин С очень хорошо растворяется в воде, поэтому он может концентрироваться в замкнутом пространстве, ограниченном мембранами (состоящими из непроницаемых для витамина липидов). Например, синтез норадреналина из дофамина происходит в

---

[58] Если выражаться наиболее наукообразно, витамин С имеет практически нейтральный восстановительный потенциал: он с большей вероятностью передает электроны сильным, нежели слабым окислителям, и поэтому не мешает нормальной работе клетки.

окруженных мембранами везикулах в клетках коры надпочечников. Концентрация витамина С в везикулах может в 100 раз превышать его концентрацию в плазме крови. По мере расходования витамина С ферментом дофамин-монооксигеназой электроны проходят через мембрану (с помощью железосодержащего белка цитохрома b_{6s}), чтобы регенерировать витамин С в везикулах. Таким образом, на протяжении дней или недель клетки используют запасенный витамин С и не зависят от колебаний его концентрации в плазме, вызванных изменениями рациона питания.

Вторая причина широкого использования витамина в качестве донора электронов заключается в том, что продукт реакции сравнительно стабилен и неактивен. Когда витамин С отдает электрон, он превращается в *радикал аскорбиновой кислоты* . По сравнению с другими радикалами он не очень активен. Его структура стабилизируется за счет делокализации электрона – того самого эффекта резонанса, изучением которого в конце 1920-х гг. занимался Лайнус Полинг. Это означает, что путем передачи электрона витамин С может блокировать цепные свободнорадикальные реакции, поскольку радикал аскорбиновой кислоты не участвует в цепных реакциях.

Несмотря на низкую реакционную способность, радикал аскорбиновой кислоты обычно отдает и второй электрон, превращаясь в дегидроаскорбат. Эта молекула неустойчива, и ее необходимо быстро «связать», иначе она подвергается спонтанному и необратимому распаду и выводится из организма. Именно по этой причине человеку требуется постоянно пополнять запасы витамина С, хотя, в принципе, организм умеет ограничивать потери витамина путем рецикла дегидроаскорбата. Есть несколько ферментов, которые связывают дегидроаскорбат и регенерируют витамин С. Обычно эти ферменты отбирают два электрона у маленького пептида *глутатиона* и переносят их на дегидроаскорбат. Поскольку в этом процессе происходит перенос пары электронов, регенерация витамина С не сопровождается образованием свободных радикалов.

Таким образом, «подбрасывание монетки» в случае витамина С сводится к передаче одного электрона (или двух с превращением в дегидроаскорбат). Регенерация из дегидроаскорбата происходит за счет приема пары электронов от глутатиона. Этот цикл объясняет функцию витамина не только в качестве кофактора, но и в качестве антиоксиданта. Но хотя витамин С предпочитает отдавать электроны железу или меди, другие молекулы, желающие приобрести один электрон, тоже могут забрать его у витамина С. К числу таких молекул относятся многочисленные свободные радикалы (которые по определению содержат один распаренный электрон; см. главу 6).

Когда в реакцию вступает свободный радикал, он обычно отнимает электрон у другого реагирующего вещества и превращает его в радикал. Тот, в свою очередь, отнимает электрон у соседней молекулы. Цепная реакция продолжается до тех пор, пока два свободных радикала не прореагируют между собой, нейтрализуя друг друга, или пока не образуется малоактивный свободный радикал. Витамин С «гасит» цепную реакцию, поскольку его свободный радикал – радикал аскорбиновой кислоты – обладает низкой активностью. Поэтому в присутствии витамина С цепная реакция затухает. Аналогичным образом ведет себя жирорастворимый витамин Е (альфа-токоферол). Он содержится не в растворе, а в мембранах и действует совместно с витамином С на границе мембран и цитозоля (водного содержимого цитоплазмы, окружающего внутриклеточные органеллы). В реакции витамина Е со свободными радикалами тоже образуются стабилизированные за счет резонанса неактивные радикалы.

Радикалы токоферола вновь превращаются в витамин Е, забирая электроны у витамина С.

Как я упомянул в начале главы, эти простые повторяющиеся реакции таят в себе большую опасность – это темная сторона действия витамина С. Мы уже обратили внимание на связь между витамином С, железом и кислородом. Когда витамин С реагирует с железом и кислородом, он выступает в роли донора электронов, *но не в роли антиоксиданта* . Напротив. Регенерируя активную форму железа внутри фермента, витамин С стимулирует присоединение кислорода, другими словами, помогает *окислять* субстрат. Таким образом, важнейшая физиологическая функция витамина С заключается в его *прооксидантном* , а не в антиоксидантном действии.

Когда железо находится в активном центре фермента, это сравнительно безопасно – железо там удерживается, как лошадь в шорах, которая делает только то, что ей велят. Совсем другое дело, когда железо находится в растворе. Растворенное железо может реагировать неконтролируемым образом. Мы говорили об этом в главе 6, помните реакцию Фентона? Железо реагирует с пероксидом водорода с образованием чрезвычайно активных гидроксильных радикалов и неактивного окисленного железа. Гидроксильные радикалы немедленно взаимодействуют с соседними молекулами, инициируя цепные реакции. Эти опасные реакции начинаются только в присутствии свободного железа и заканчиваются при его исчерпании. Мы видели, что опасность супероксидных радикалов заключается в их способности регенерировать активное железо, возобновляя тем самым реакцию Фентона. Делают они это путем передачи электронов. И витамин С может отдавать электроны и регенерировать активное железо. Таким образом, витамин С может не только выступать в роли антиоксиданта, но и *усиливать* свободнорадикальные процессы. Теоретически он может быть как антиоксидантом, так и прооксидантом.

К сожалению, эта возможность не только теоретическая. Стандартный тест на антиоксидантную активность основан на потенциально опасной активности витамина С. Тест начинают со стимуляции свободнорадикальной реакции в препарате клеточных мембран, а затем измеряют способность антиоксидантов останавливать этот процесс. Для запуска цепной реакции используют смесь железа и витамина С: железо – для катализа, витамин – для регенерации активного железа. Если бы такая реакция происходила в организме, это была бы катастрофа.

Возникают два вопроса. Выступает ли витамин С в роли прооксиданта в организме, нанося ему ущерб? И если нет, то почему: что ему мешает? Эти вопросы вызывают в научной среде массу споров, и точных ответов мы не знаем до сих пор. Тем не менее потенциальная опасность витамина С позволяет оценить работу антиоксидантной «сети» в клетке и задуматься о том, что идеи Полинга и Камерона относительно противораковой активности витамина С, возможно, имели под собой какое-то основание.

Должен заметить, что у нас нет почти никаких подтверждений прооксидантной активности витамина С в человеческом организме. Однако некоторые наблюдения свидетельствуют, что организм знает об этой опасности. В частности, концентрация витамина в плазме крови очень строго контролируется. Даже при приеме «мегадоз» витамина его концентрация в плазме практически не изменяется. Контроль осуществляется на уровне всасывания и на уровне выведения. При приеме высоких доз витамина его всасывание в кишечнике ослабевает. Дело в том, что высокие дозы витамина

оказывают слабительное действие и вызывают диарею[59]. Некоторые сторонники лечения витамином С даже призывают повышать дозу до предела «толерантности кишечника», то есть употреблять столько, сколько необходимо, чтобы спровоцировать диарею – признак достижения максимального всасывания. Такой подход не работает. При приеме 1 г витамина в сутки из кишечника всасывается менее 50%, причем бóльшая часть затем выводится с мочой. Легкорастворимый витамин С фильтруется почками и лишь отчасти подвергается обратному всасыванию, за исключением случаев острой недостаточности. Витамин начинает выделяться с мочой при приеме дозы от 60 до 100 мг в сутки. При приеме 500 мг практически все выводится этим путем. Кровь и другие жидкости организма насыщаются витамином при суточном потреблении 400 мг. Вне зависимости от того, сколько дополнительного витамина С вы примете, его содержание в организме не увеличится.

Эта информация важна сама по себе, но, кроме того, подчеркивает необходимость строгой регуляции уровня витамина С в организме. Пока никто не доказал, что витамин С может быть токсичен, но также никто не доказал, что он работает в организме в качестве антиоксиданта. Мы знаем, что он *может* быть антиоксидантом и, возможно, выступает в этой роли, но твердой уверенности у нас нет. Вот что писал в 1999 г. директор Института Лайнуса Полинга профессор Балц Фрей:

> «Существующих доказательств недостаточно, чтобы заключить, что прием витаминов и антиоксидантов в качестве пищевых добавок действительно ослабляет окислительные повреждения в организме человека».

А что можно сказать о темной стороне «монетки» – о потенциальной опасности для организма? Если потенциальная токсичность витамина С связана с его взаимодействием с железом, значит, наибольший риск возникает при заболеваниях, сопровождающихся какими-либо нарушениями метаболизма железа.

Одно из таких состояний – перегруженность организма железом. Удивительно, но организм не имеет специфических механизмов для выведения избытка железа (за исключением менструальных кровотечений или отшелушивания клеток выстилки кишечника). Поэтому *всасывание* железа строго контролируется. Наследственное генетическое заболевание гемохроматоз связано с нарушением регуляции всасывания железа в кишечнике. В организм попадает слишком много железа, и со временем (к 40 годам или позднее, в зависимости от рациона питания) накопленное железо начинает представлять опасность. Свободное железо появляется в крови, что может привести к ужасным последствиям. Без лечения у таких людей нарушается функция печени (цирроз или рак), снижается масса тела, наблюдается избыточная пигментация кожи, воспаление суставов, диабет и сердечная недостаточность. Это одно из самых распространенных генетических заболеваний: ему подвержено около

---

[59] Обычно слабительное действие витамина С считают неопасным побочным эффектом, несопоставимым по значимости с побочным эффектом многих лекарственных препаратов. Однако это действие можно рассматривать в качестве неслучайного физиологического ответа организма на прием потенциально опасных доз витамина С.

0,5% европейцев и североамериканцев[60].

Теоретически в подобных ситуациях витамин С способен проявлять себя двояко. Во-первых, он может усиливать всасывание железа в кишечнике. У нас нет данных, свидетельствующих о накоплении железа в организме здоровых людей, принимающих «мегадозы» витамина С, но мы ничего не знаем о том, как прием больших доз витамина скажется на состоянии больных гемохроматозом. Во-вторых, витамин С может превращать избыток железа в активную форму, катализирующую свободнорадикальные реакции. Опять-таки, мы не знаем, может ли это сдвинуть баланс антиоксидантного/прооксидантного действия витамина у таких больных. Бóльшая часть наблюдений указывает на то, что не может, однако в некоторых случаях был замечен негативный эффект. Например, один несчастный молодой австралиец целый год принимал высокие дозы витамина С, пока не попал в больницу с острой сердечной недостаточностью. Через восемь дней он умер, как выяснилось, от гемохроматоза. Врачи пришли к выводу, что течение заболевания могло быть ускорено избытком витамина С.

Но давайте рассмотрим ситуацию в другом ракурсе. «Темная сторона» действия витамина С может оказаться полезной для противораковой терапии. Из лабораторных экспериментов известно, что витамин С убивает опухолевые клетки в пробирке, и его противоопухолевая активность зависит от наличия кислорода и железа. Кроме того, витамин уничтожает возбудителя малярии на определенной стадии развития, сопровождающейся активным накоплением железа из гемоглобина. Может ли это объяснять данные Полинга и Камерона? Вполне вероятно. Ядро крупной опухоли часто состоит из мертвых или умирающих клеток, постепенно высвобождающих железо. Кроме того, в опухолевых клетках может нарушаться регуляция метаболизма железа. Радиотерапия и химиотерапия тоже способствуют временному повышению содержания железа в крови, возможно, отчасти за счет железа из опухолевых клеток. Поэтому вполне вероятно, что в опухолевых тканях сосредоточено больше свободного железа, чем в нормальных тканях. Следовательно, в присутствии кислорода и витамина С клетки опухоли испытывают сильный окислительный стресс, способный их погубить.

Но если это так, почему результаты Камерона не удается воспроизвести? В статье, опубликованной в 2001 г. в *Canadian Medical Association Journal* и посвященной пересмотру противоракового действия витамина С, Марк Левайн и Себастьян Падайатти из Национального института здоровья утверждали, что действие витамина зависит от *способа его введения* . Полинг и Камерон вводили витамин С внутривенно, тогда как в клинике Майо при попытках воспроизвести их результаты пациентам давали витамин в таблетках. При пероральном приеме из-за низкой скорости всасывания и высокой скорости выведения концентрация витамина в крови практически не изменяется. При внутривенном введении фактор всасывания вообще не играет роли, и почки не сразу выводят витамин из крови. Таким образом, на короткое время концентрация витамина С в крови может в 50 раз превышать нормальный уровень, и именно в этом может состоять принципиальная разница. Поэтому Падайатти и Левайн настаивали на проведении новых контролируемых испытаний.

В одном исследовании было показано, что витамин С помогает убить

---

[60] Избыток железа может возникать в результате лечения других заболеваний, например талассемии, вызванной нарушением образования гемоглобина. Без регулярных переливаний крови пациенты с так называемой большой талассемией погибают еще в детском возрасте. Но регулярные переливания крови часто приводят к перегруженности организма железом.

опухолевые клетки за счет усиления действия свободных радикалов. Данный метод был назван фотодинамической терапией (я упоминал о нем в главе 6). Лекарственный препарат активируется под действием света, а затем отдает химическую энергию кислороду, в результате чего образуется синглетный кислород и различные свободные радикалы, атакующие опухоль. Исследователи из Университета Айовы и из Китая показали, что сочетание высоких доз витамина С и фотодинамической терапии повышает эффективность лечения. Если клинический эффект окажется значимым (пока рано об этом говорить[61]), репутация Полинга будет восстановлена.

На примере витамина С я попытался раскрыть суть действия антиоксидантов. Что же мы узнали? Первый вывод заключается в том, что витамин С выполняет одну и ту же молекулярную функцию, определенную его химической структурой. Это не химический супергерой, способный принять любое обличье и спасти нас от дьявола. Функция всех антиоксидантов ограничена их химической структурой, но это не мешает им оказывать разнообразное влияние. Второй вывод состоит в том, что простое повторяющееся действие может иметь множество физиологических проявлений. Мы видели, что витамин С служит кофактором как минимум для восьми ферментов, влияющих на самые разные функции организма – от синтеза коллагена и метаболизма жиров до реакций на стресс (синтез норадреналина) или восприятия боли (активация вещества Р). Возможно, среди всех этих проявлений активности витамина С его антиоксидантные свойства изучены хуже всего. То же самое можно сказать и о многих других «антиоксидантах».

Самым ярким подтверждением антиоксидантной функции витамина С является его быстрое поглощение нейтрофилами, которые он защищает от ими же созданной волны антибактериальной атаки. Важно отметить, что нейтрофилы накапливают витамин С только при бактериальной инфекции. Такая быстрая реакция может быть связана с бессмысленностью энергетических затрат на поглощение витамина С, когда в нем нет нужды, или с его потенциальной опасностью. Это подводит нас к третьему важному выводу относительно функции витамина С: конкретное действие антиоксиданта зависит от его окружения. Играет ли витамин С роль антиоксиданта, прооксиданта или какую-то промежуточную роль, зависит от его взаимодействия с другими молекулами. Мы видели, что витамин С напрямую взаимодействует с некоторыми свободными радикалами, но также с железом, медью, витамином Е и глутатионом. Чтобы витамин С выполнял функцию антиоксиданта, каждое из этих веществ должно оказаться в правильное время в правильном месте, для чего нужна целая сеть вспомогательных молекул. В общем и целом все эти факторы можно считать антиоксидантными. Где провести границу? Чтобы осознать, как сложно дать определение антиоксиданта, давайте завершим эту главу рассказом о поведении активированных нейтрофилов.

Концентрация витамина С в нейтрофилах может в 100 раз превышать его концентрацию в плазме крови, однако нейтрофилы поглощают не сам витамин, а только его окисленную форму – дегидроаскорбат. В мембранах нейтрофилов есть белковый насос, узнающий дегидроаскорбат и проталкивающий его в клетки. Внутри клетки дегидроаскорбат превращается в витамин С и только тогда может использоваться. Это преобразование осуществляет фермент глутаредоксин, который забирает электроны у глутатиона и регенерирует

[61] В настоящее время появляется все больше данных, подтверждающих эффективность внутривенного введения витамина С в рамках противоопухолевой терапии. – *Примеч. пер.*

витамин С. Для непрерывной работы системы требуется постоянная регенерация глутатиона. Эту функцию выполняет фермент глутатионредуктаза с помощью электронов, которые в противном случае были бы использованы для превращения кислорода в воду в процессе клеточного дыхания. Ставка в этой игре – выживание. Физиологический баланс в нейтрофилах смещается от нормального дыхания к критическому сценарию, необходимому для регенерации глутатиона и витамина С. Другими словами, активированные нейтрофилы перестают дышать и начинают защищаться в надежде на то, что проживут достаточно долго, чтобы уничтожить бактерии[62].

Ставки очень высоки, и непонятно, *почему все завязано на витамин С* ? Водорастворимый витамин С накапливается в цитозоле клеток. Граница, которую не могут пересечь бактерии, проходит не внутри клеток, а по клеточной мембране, состоящей из непроницаемых для витамина С липидов. Поглощенные нейтрофилами бактерии изолированы внутри фагоцитарных вакуолей, образованных складками внешней клеточной мембраны. Нейтрофилы выделяют токсины в вакуоли (а также в окружающее пространство) и, чтобы не погибнуть от собственных токсинов, должны поддерживать целостность внешних и внутренних мембран. Если мембраны повреждаются в битве с бактериями и прорываются, нейтрофилы погибают, как люди, с которых сдирают кожу. Витамин С нужен для того, чтобы укрепить и в буквальном смысле оживить линию защиты.

Главный защитник клеточной мембраны – жирорастворимый витамин Е. Он передает электроны непосредственно свободным радикалам, которые могут нарушить целостность мембраны, и тем самым их нейтрализует, а сам угасает, превращаясь в радикал альфа-токоферола. Витамин С вдыхает жизнь в этот почти инертный радикал, воскрешая его в виде витамина Е. В этой реакции ферменты не участвуют, и ее скорость зависит от соотношения количества витаминов С и Е. Чем больше витамина С, тем быстрее происходит регенерация витамина Е и, следовательно, накопление витамина С в нейтрофилах. В то же время высокая концентрация витамина С опасна, особенно в присутствии супероксидного радикала, способного высвобождать железо из белков (см. главу 6). Витамин С может перейти на сторону врага и начать действовать в качестве прооксиданта. Чтобы такого не произошло, необходимо изолировать провокаторов – железо и медь. А для этого нужны молекулярные датчики, которые реагируют на присутствие минимального количества свободного железа или меди в клетке и позволяют изолировать их, связав с белками (соответственно с ферритином и церулоплазмином). Если емкости имеющихся комплексов недостаточно, нужно создавать новые, для чего требуется транскрипция и трансляция многих генов. В целом за 2 часа в активированных нейтрофилах человека экспрессируются около 350 генов, включая гены ферритина и церулоплазмина.

Каждое звено в этой цепи необходимо для нормальной работы всей

---

[62] Сторонники приема «мегадоз» витамина С утверждают, что регенерация витамина глутатионом неэффективна: она происходит медленно, расходует энергию клетки и в конечном итоге только усиливает кризис. Одно из оснований для приема высоких доз витамина при болезни как раз и заключается в том, что витамин позволяет обойтись без такой опасной стадии регенерации. Однако это верно в растворе, но не внутри клетки, особенно если защита нужна немедленно. Дело в том, что большинство клеток узнают только окисленную форму витамина С – дегидроаскорбат. Сначала витамин С должен окислиться, проникнуть в клетки в виде дегидроаскорбата и, наконец, превратиться в витамин С при помощи глутатиона. Это далеко не короткий путь.

системы. Тот факт, что нейтрофилы защищают себя, накапливая витамин С, а бактерии этого не делают, объясняется тем, что бактерии либо не могут детектировать дегидроаскорбат, либо не умеют его поглощать. Вся цепь событий в нейтрофилах запускается в присутствии дегидроаскорбата. Чем больше этого вещества, тем быстрее работает насос. Вообще говоря, активация нейтрофилов может происходить даже без участия бактерий, лишь при наличии в среде небольшого количества дегидроаскорбата. Напротив, бактерии не оживляются даже в море дегидроаскорбата. У них есть все, что нужно для синтеза витамина С, витамина Е и глутатиона, а также для связывания железа и меди, но они не чувствуют присутствия дегидроаскорбата. И это может стоить им жизни. В таком случае все затраты нейтрофилов оправданы.

Самым удивительным в этом сценарии является перестройка метаболизма нейтрофилов при появлении дегидроаскорбата, которая вносит вклад в общую антиоксидантную реакцию. Мы не можем определить антиоксидант как молекулу с конкретным типом действия. Обнаружение дегидроаскорбата – антиоксидантная реакция. Связывание железа – антиоксидантная реакция. Регенерация глутатиона – тоже. Даже снижение скорости метаболизма (сдерживание дыхания) – тоже антиоксидантная реакция. Невозможно провести черту между факторами, которые принято называть антиоксидантами (такими, как витамин С), и физиологическими адаптациями, обычно не воспринимаемыми в качестве проявлений антиоксидантных свойств (как замедление клеточного дыхания). Чтобы проанализировать работу этой сложной сети взаимодействий, нам придется отвлечься от витамина С и посмотреть, как организм в целом реагирует на окислительный стресс.

Глава десятая. Машина по производству антиоксидантов. Сто и один способ жить в окружении кислорода

Правительства занимаются определениями таких понятий, как «безработный», «грамотность» или «отмена налога». Оппозиционно настроенные ораторы и редакторы газет обсуждают точность этих определений. Слова летают взад и вперед – громкие, но пустые. Считается, что ученые стоят выше этого. Научные термины не допускают оппозиции: они четко определены и поддаются анализу, правда, часто их невозможно произнести. Ученые пытаются сформулировать определения с помощью математических символов и счастливы только тогда, когда термин хорошо вписывается в уравнение. Но даже в такой безупречной науке, как математика, желаемая точность не всегда достижима. Проклятый «фактор неопределенности» символизирует нежелание природы поддаваться классификации.

В биологии проблема определений стоит гораздо острее, чем в математике. Биологи крайне редко используют слово «доказательство» – оно требует слишком высокой точности. Врачи не любят слово «исцеление». Кто знает? Гораздо удобнее сказать «ремиссия», поскольку это мало что означает: «сейчас болезнь отступила, насколько я понимаю, но, вернется ли она, сказать не могу». Природа ловко обходит придуманные нами определения. Как дать определение жизни? Наверное, важно подчеркнуть способность к воспроизведению и наличие метаболизма. А вирус – живой или нет? У него нет собственного метаболизма, так что он не попадает под стандартное определение. А если вы сумеете найти определение жизни, под которое вирус попадает, куда отнести

прионы, которые представляют собой просто белки? Как дать определение старению? Неуклонное ослабление жизненных функций, ведущее к смерти? Описание это или определение? Если мы не можем дать определение жизни, как описать смерть? Если прион неживой, значит, он мертвый? Следовательно, его нельзя убить?

Я не собираюсь окунаться в море семантики. Конечно, всегда находятся решения, хотя простыми они бывают редко. Сейчас я хочу дать широкое определение «антиоксиданта». В главе 9 мы обсуждали, насколько это сложно. Все дело в точности определения: насколько точно мы можем определить столь скользкое понятие?

Первое определение понятия «антиоксидант» пришло из химии. Как и подобает науке, оперирующей символами, понятие антиоксиданта в химии имело строгий и однозначный смысл. Антиоксидант – это донор электронов, который предотвращает окисление вещества (или потерю им электронов). Слово это появилось в 1940-х гг. в пищевой промышленности. Жиросодержащие продукты, такие как сливочное масло, на воздухе становятся прогорклыми. Говоря техническим языком, они «переокисляются». Переокисление – это цепная реакция под действием свободных радикалов кислорода, таких как гидроксильный радикал, которые атакуют липиды в погоне за электронами. Они могут утащить электрон и сбежать или увязнуть в липиде, как игрок в регби, который завладел мячом, но не может выйти из схватки. Но в любом случае липид теряет электрон. Он становится свободным радикалом и сам атакует соседей, пытаясь отобрать у них электрон. Такая цепная реакция в липидах масла распространяется, как пожар. Антиоксидант останавливает процесс, «удаляя» свободные радикалы. Он отдает электрон и останавливает развитие цепной реакции. Поэтому в пищевые продукты традиционно добавляют такие антиоксиданты, как бутилгидроксианизол.

Приведенное выше точное определение годится для химии или пищевой промышленности, но не для биологии. В присутствии железа донор электронов может быть как антиоксидантом, так и прооксидантом. Все зависит от контекста. Поэтому в данной главе я предлагаю проанализировать контекст и не учитывать детали – оставить редукционистский подход и посмотреть, как работает синтез. Это позволит понять, как целые организмы – одноклеточные или многоклеточные – противостоят окислению. Мы будем проводить анализ не только на уровне химических реакций, но и на уровне морфологии и поведения.

Защититься от окислительного стресса можно пятью способами: *спрятаться* в укрытие, применить *антиоксидантные ферменты* , *устранить свободные радикалы* , осуществить *репарацию* и запустить *индуцируемые стрессом реакции* . Некоторые организмы, особенно те, что прячутся от кислорода, пользуются лишь одним или двумя механизмами, тогда как другие, включая нас с вами, вынуждены применять все средства защиты. Мы – настоящие машины по производству антиоксидантов. Чтобы увидеть, как работает эта защита, мы обсудим принцип действия каждого механизма. Это далеко не исчерпывающий анализ – я выделю только некоторые аспекты влияния этих механизмов на наше с вами физическое и физиологическое устройство.

Самый простой способ защититься от токсичного кислорода – спрятаться от него. Малюсеньким бактериям укрыться легко. Некоторые строго анаэробные бактерии, которые погибают в присутствии даже следовых количеств кислорода, прячутся внутри других клеток. Пример крайней нетерпимости – метаногенные бактерии, которые живут в желудке крупного рогатого скота и овец. Как

матрешки, они скрываются внутри симбиотических микробов, которые расщепляют целлюлозу из травы, а те, в свою очередь, прячутся в желудке животных.

Кишечник различных животных – от поедающих древесину термитов до слонов – весьма комфортабельное место, предоставляющее укрытие многим анаэробным микробам. У нас в кишечнике живут большие колонии так называемых комменсальных (симбиотических) бактерий, которые обычно безвредны или даже полезны, но иногда могут оказаться столь же зловредными, как издаваемый ими запах. Считается, что метаболическая емкость всей популяции кишечных бактерий равна метаболической емкости печени. Непереваренные органические вещества и бактерии впитывают кислород, так что в толстой кишке создаются почти аноксические условия с концентрацией кислорода ниже 0,1% атмосферного уровня. В таких условиях анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides* , в сотни раз превосходят по численности своих аэробных родственников.

Конечно, гораздо шире распространены свободноживущие анаэробные бактерии, которые защищаются от кислорода, создавая вокруг себя буферную зону. Хороший пример – сульфатредуцирующие бактерии, которые в качестве побочного продукта метаболизма выделяют сероводород (см. главы 3 и 4). Сероводород взаимодействует с кислородом с образованием сульфата, что одновременно пополняет запасы сырьевого материала для сульфатредуцирующих бактерий и устраняет растворенный кислород. Так бактериям удается избежать контакта с внешним миром и поддерживать вокруг себя постоянные условия. Эволюция сульфатредуцирующих бактерий началась, возможно, еще 2,7 млрд лет назад, и на протяжении более 2 млрд лет они занимали доминирующее положение в глубинах океана. Их и теперь можно обнаружить в водах Черного моря и вообще в любой застойной и зловонной тине, в том числе в нашем кишечнике. Их способность обустраивать мир по своему вкусу сравнима, пожалуй, только со способностью цианобактерий, которые на протяжении 3,5 млрд лет использовали солнечный свет, наполняя воздух кислородом. Эти две группы бактерий противоположны, как библейские силы света и тьмы. Сульфатредуцирующие бактерии прячутся от света и воздуха в темноте и зловонии подземного мира. Однако их ядовитые выбросы помогают поддерживать экологическое разнообразие. Как противопоставление света и тьмы в рамках многих религий определяет мир, где мы с вами соответствуем земному уровню морали, так и противоположные полюса живого мира создают целый спектр условий, в которых расселяются все бесчисленные формы жизни.

Многие одноклеточные организмы не защищаются от кислорода, но быстро перемещаются из тех мест, где его концентрация особенно высока, в экологические ниши, созданные сульфатредуцирующими и подобными им бактериями. В главе 3 мы обсуждали, что свободноживущие ресничные организмы активно уплывают от кислорода. Вообще говоря, это довольно сложная реакция. Для ее реализации клетки должны иметь датчики, определяющие концентрацию кислорода в окружающей среде. Собранная информация сопрягается с движением ресничек. Датчики представляют собой белки, напоминающие по структуре гемоглобин. Гемовые белки прекрасно подходят для этой цели, поскольку их физические свойства изменяются в присутствии кислорода (гемоглобин меняет цвет от алого до темно-красного). Представители всех трех доменов жизни используют гемовые белки в качестве датчиков кислорода, так что, вероятно, и последний универсальный общий предок (LUCA, см. главу 8) использовал их для той же цели.

В описанной ситуации гемовые белки выступают в роли антиоксидантов:

они удерживают концентрацию кислорода в приемлемых пределах. Даже если клетки не движутся, как в клубеньках бобовых растений (см. главу 8), гемовые белки выполняют антиоксидантную функцию, связывая избыток кислорода и высвобождая его очень медленно, чтобы поддерживать вокруг себя постоянно низкую концентрацию.

Некоторые микробы защищаются от кислорода, физически экранируя себя от этой напасти. Самым простым экраном может служить слой мертвых клеток – как мертвое тело погибшего товарища может защитить солдата от пули. Именно так защищаются анаэробные клетки, обитающие в строматолитах (см. главу 3), состоящих из множества слоев мертвых клеток. Они живут так на протяжении 3,5 млрд лет.

Более сложный способ защиты состоит в секреции слизи. Все свободноживущие аэробные микроорганизмы окружают себя капсулой слизи; для них это так же нормально, как для краба – жить в панцире. Слизь имеет ряд преимуществ перед известковой оболочкой. Джеймс Лавлок не смог преодолеть этот уровень защиты бактерий, когда в начале 1950-х гг. пытался стерилизовать больничное оборудование с помощью жестких ультрафиолетовых лучей. Ему удалось уничтожить бактерии, не имеющие слизистой оболочки, но даже при очень высокой интенсивности ультрафиолетового излучения, в сотни раз превышающей нормальный атмосферный уровень, эта обработка не оказала никакого влияния на бактерии, защищенные слизью. В главе 6 мы говорили о том, что излучение повреждает клетки путем образования свободных радикалов из воды. Слизь защищает клетки от свободных радикалов и отчасти позволяет объяснить удивительную способность клеток выживать в космическом пространстве и в других средах с высоким уровнем излучения. Выжить в космосе с помощью субстанции, которую мы обычно рассматриваем не иначе, как симптом простуды! Изображение отвратительных пришельцев из фильмов ужасов, возможно, имеет под собой гораздо более явный биологический фундамент, чем предполагали их создатели. Наверное, вы не очень сильно удивитесь, когда узнаете, что слизь ограничивает распространение свободных радикалов гораздо более изобретательным способом, чем просто за счет повышения вязкости.

Бактериальная слизь – это смесь длинноцепочечных полимеров, отчасти аналогичных пластмассам, имеющих одно общее свойство: все они несут на себе отрицательный заряд. Поэтому слизь прочно связывает положительно заряженные ионы, такие как железо и магний, вытягивая их из их окружения. Это сродство настолько велико, что некоторые бактерии применяются в промышленном масштабе для извлечения тяжелых металлов из сточных вод.

Какое преимущество дает бактерии металлический жакет? Ответ может показаться неожиданным. В главе 6 мы говорили о том, что пероксид водорода и супероксидный радикал не очень активны и до вступления в реакцию могут диффундировать на некоторое расстояние. Они представляют опасность только в присутствии ионов металлов, могущих катализировать образование чрезвычайно реакционноспособных гидроксильных радикалов. Учитывая способность металлов катализировать опасные свободнорадикальные реакции, наличие металлического жакета может показаться недостатком, а не достоинством, поскольку связано с постоянной опасностью. Однако, накапливая железо вокруг себя, бактерии удерживают свободные радикалы на определенном расстоянии, не позволяя им войти внутрь клетки. Слизь приносится в жертву, а железо превращается в биологически неактивную ржавчину. Эффект такой же, как от взрыва бомбы на безопасном расстоянии. Кроме того, такой контролируемый взрыв уничтожает захватчиков, таких как бактериофаги

(вирусы бактерий), и даже клетки иммунной системы, которые пытаются поглотить бактерии. Таким образом, существует прямая корреляция между толщиной слизистой оболочки и инфицирующей способностью некоторых бактерий.

По мере накопления ионов металлов слизистая оболочка утолщается. В конечном итоге бактерии погибают под тяжестью своего инкрустированного жакета. Иногда в полосатых железных горах обнаруживают микроскопические пустоты, которые, возможно, образованы телами бесчисленного множества инкрустированных железом бактерий. Сами бактерии растворились, остались только их металлические оболочки – свидетельства массовых захоронений.

Не только микробы используют такие «примитивные» методы защиты. Эквивалентный механизм работает в организме каждого из нас. Мы тоже прячемся под слоем мертвых клеток, который называем кожей. Как ресничные, мы используем гемовые белки в качестве датчиков, чтобы поддерживать внутреннее содержание кислорода на постоянном уровне. Как сульфатредуцирующие бактерии, мы применяем серу для создания кислородного буфера (мы поговорим об этом позднее). Мы секретируем слизь для защиты носовых ходов, дыхательных путей и легких от кислорода и бактериальных инфекций. Как клетки анаэробных бактерий скрываются от кислорода в кишечнике, так и наши с вами клетки «прячутся» внутри организма, где концентрация кислорода намного ниже, чем в опасном окружающем мире.

В этом смысле мы вполне можем считать гигантизм (см. главу 5) проявлением антиоксидантной защиты. Увеличение размера тела позволяет компенсировать повышение концентрации кислорода в воздухе, особенно в организме животных с ограниченной диффузией кислорода, как у гигантской стрекозы. Увеличение размера тела приводит к снижению концентрации кислорода в конечных пользователях – митохондриях. Как мы обсуждали в главе 8, оптимальная концентрация кислорода для митохондрий не намного выше предельно высокой концентрации для сульфатредуцирующих бактерий. Если уровень кислорода во внешней среде растет, увеличение размера позволяет сдерживать этот рост внутри организма и поддерживать там концентрацию кислорода на прежнем уровне.

Сами митохондрии тоже участвуют в сохранении этого равновесия. Когда-то они были свободноживущими бактериями, нашедшими пристанище и защиту внутри более крупных клеток. Однако соглашение было двусторонним: интернализованные бактерии получили защиту, но за счет активного дыхания снизили концентрацию кислорода в хозяйской клетке. Теперь эта связь намного сложнее, но митохондрии по-прежнему уменьшают содержание кислорода в клетке. Если митохондрии работают плохо, а кровь продолжает поставлять кислород с прежней скоростью, клетки подвергаются окислению. По мере старения организма митохондрии работают все хуже и клетки окисляются все сильнее. Такое окисление часто связывают с утечкой свободных радикалов из дефектных митохондрий, но оно может быть результатом повышения концентрации кислорода в остальных отделах клетки из-за ослабления потребления кислорода митохондриями.

Дышащие кислородом организмы не могут от него прятаться. Им требуется постоянный приток кислорода, который является их главным или единственным источником энергии. Поэтому прятаться не только невозможно, но и опасно. Необходимо найти другое решение для предотвращения или ограничения опасного воздействия свободных радикалов с помощью антиоксидантных ферментов или его устранения (второй и третий способы

защиты от свободных радикалов из нашего списка). Сначала я расскажу о ферментах.

Два самых важных антиоксидантных фермента – супероксиддисмутаза и каталаза. Почти все без исключения организмы, проводящие какое-то время на воздухе, имеют гены этих двух ферментов. Наличие данных ферментов практически во всех аэробных клетках подчеркивает парадокс цианобактерий. Эти бактерии были первыми фотосинтезирующими организмами, расщепляющими воду и производящими кислород. Если они эволюционировали в лишенном кислорода мире, они должны были подвергаться опасному воздействию токсичного продукта собственного метаболизма. Ошибочность этого стандартного довода мы обсуждали в главе 7. Мы видели, что, скорее всего, цианобактерии уже были защищены от кислорода супероксиддисмутазой и каталазой. Эти и другие ферменты возникли как реакция на образование активных промежуточных соединений кислорода под действием ультрафиолетового излучения в самом начале развития жизни на Земле. Мы с вами обсудили наблюдения, подтверждающие наличие таких ферментов в клетках последнего универсального общего предка.

Супероксиддисмутаза (СОД) занимает особое место в биохимии свободных радикалов. В начале 1950-х гг., когда ученые впервые выдвинули гипотезу о влиянии свободных радикалов на старение и развитие заболеваний, доказать эту гипотезу было очень сложно. Свободные радикалы очень недолговечны. На протяжении многих лет об их существовании судили только по причиненному ими вреду, что является доказательством столь же ненадежным и противоречивым, как использование гигантских отпечатков на снегу для доказательства существования снежного человека. И вот в 1968 г. Джо Маккорд и Ирвин Фридович из Университета Дьюка в Северной Каролине показали, что сине-зеленый белок гемокупреин, долгое время считавшийся инертным отложением меди, обладает каталитической активностью. Он превращает супероксидные радикалы (O_2^{-+}) в пероксид водорода (H_2O_2) и кислород. Несмотря на активные поиски, ученые не смогли найти никакого другого субстрата этого фермента. Скорость превращения супероксидного радикала под действием фермента совершенно невероятна. Эти радикалы неустойчивы и за несколько секунд взаимодействуют между собой с образованием пероксида водорода, но гемокупреин ускоряет эту естественную реакцию в миллиард раз. Это не могло быть случайностью[63]. Маккорд и Фридович переименовали фермент, назвав его супероксиддисмутазой (СОД) в знаменитой статье, опубликованной в 1969 г. в *Journal of Biological Chemistry* ; по мнению многих ученых, это одно из важнейших открытий в биологии XX в., заслуживающее присуждения Нобелевской премии.

Это открытие изменило направление исследований. Если столь активный

---

63 Фридович, который теперь считается родоначальником исследований свободных радикалов, указывает, что скорость этой реакции близка к максимальной скорости диффузии и кажется невероятной высокой. Медьсодержащий участок в центре фермента занимает менее 1% площади поверхности фермента. Таким образом, при случайной диффузии более 99% столкновений между ферментом и субстратом являются непродуктивными. Поэтому супероксидные радикалы направляются в активный центр фермента с помощью электростатического градиента, как самолет выходит на посадочную полосу, ориентируясь на световые сигналы. Активность фермента соответствует скорости диффузии по той причине, что фермент направляет течение естественного процесса. Замена аминокислотных остатков в молекуле фермента может изменять электростатические взаимодействия и скорость реакции даже без изменения структуры самого активного центра. Так что можно синтезировать еще более быстрые версии СОД.

фермент, как СОД, эволюционировал специально для устранения супероксидных радикалов, значит, супероксидные радикалы играют важную роль в биологических системах. Внимательно поглядев вокруг, мы увидим, что свободные радикалы – нормальный элемент биологических систем и жизнь создала удивительно эффективные механизмы, чтобы с этими радикалами справляться. Ненужные приспособления со временем подвергаются мутациям, а этот механизм сохранился, следовательно, он был необходим с самого начала. Что произойдет, если СОД по какой-то причине станет работать менее эффективно и допускать присутствие в клетках свободных радикалов? Старение? Смерть? Вариантов множество, и все они чрезвычайно неприятные.

Вскоре после открытия первого фермента были обнаружены и другие формы СОД. Вторую форму фермента выделили из бактерии *Escherichia coli* в 1970 г. опять-таки Маккордом и Фридовичем. На этот раз это был розовый марганецсодержащий фермент, но с такой же способностью устранять супероксидные радикалы. Удивительно, что многие эукариотические клетки имеют обе формы СОД. Спустя 30 лет, когда я пишу эту книгу, уже очевидно, что многие эукариоты синтезируют несколько типов СОД: обычно одна форма содержится в митохондриях, другая в цитозоле, а третья, секретируемая форма, выводится из клетки. Структура ферментов может в какой-то степени различаться, но в каталитическом центре всегда содержатся ионы металла: медь (и цинк в качестве структурного компонента), марганец, железо или никель.

Важную роль этих ферментов можно проиллюстрировать на примере так называемых «нокаутных» мышей, у которых отсутствует часть гена одной формы СОД. В 1996 г. Рассел Либовиц и его коллеги из Медицинского колледжа Бейлора в Хьюстоне сообщили, что мыши с врожденным дефектом митохондриальной формы СОД умирают через три недели после рождения. Такие мыши отличаются очень маленьким размером, выраженными признаками анемии, а также нарушением функции моторных нейронов, что приводит к слабости, быстрой утомляемости и, как выразился Либовиц, к «циркулирующему поведению»: мыши совершали круговые движения, поворачиваясь за собственным хвостом. При вскрытии выяснилось, что у них также имели место патологии сердечно-сосудистой системы и жировые отложения в печени. Митохондрии мышей, проживших более одной недели, были совершенно разрушены, особенно в тканях с высокой скоростью метаболизма, таких как сердечная мышца и головной мозг. «Нокаутные» мыши с другой мутацией того же гена не доживали и до пяти дней. У людей незначительные дефекты митохондриальной формы СОД связывают, среди прочего, с раком яичников и инсулинозависимым диабетом. Потеря цитозольной формы фермента не так страшна, хотя позднее тоже вызывает проблемы, такие как бесплодие, неврологические нарушения и рак.

Трудно подобрать более убедительные доказательства важнейшей роли СОД, однако изучение фермента еще раз показало необходимость согласованного действия разных антиоксидантов. СОД не ликвидирует токсичное вещество, а лишь позволяет в какой-то степени отсрочить решение проблемы. Продуктом реакции с участием СОД является пероксид водорода, который тоже опасен. Возникает вопрос, так ли это хорошо, если пероксид водорода накапливается в концентрации в миллиарды раз выше нормы. Известны ситуации, когда избыток СОД может представлять опасность. Например, у людей с синдромом Дауна имеется лишняя копия 21-й хромосомы. Мы не знаем точно, почему наличие дополнительной копии хромосомы приводит к таким серьезным последствиям, но знаем, что на этой хромосоме

находится ген СОД, так что люди с синдромом Дауна синтезируют слишком много СОД. Синдром характеризуется окислительным стрессом, приводящим к неврологическим нарушениям. Возможно, люди с синдромом Дауна испытывают окислительный стресс именно по той причине, что у них слишком много этого фермента.

Однако в нормальных физиологических условиях весь образовавшийся пероксид водорода быстро удаляется каталазой, которая превращает его в кислород и воду. В главе 7 мы говорили о том, что существуют и другие ферменты, которые безопасным образом, без выделения кислорода, могут удалить пероксид водорода и органические пероксиды с помощью таких доноров электронов, как глутатион и витамин С. Список ферментов, способных расщеплять пероксиды, постоянно пополняется. Например, в 1988 г. Суе-Гоо Ре и его коллеги из Национального института сердца, легких и крови в США открыли новое семейство антиоксидантных ферментов, которые теперь называют пероксиредоксинами. В активном центре этих ферментов нет иона металла, зато есть два соседних атома серы, которые принимают электроны от маленького серосодержащего белка тиоредоксина. К середине 1990-х гг. похожие пероксиредоксины были выделены из представителей всех доменов жизни, так что и эти ферменты, по-видимому, уже были у LUCA. К настоящему времени известно не менее 200 генов родственных пероксиредоксинов и определена последовательность пяти человеческих генов.

Я упомянул о пероксиредоксинах еще и по той причине, что они позволяют найти ответ на давнишнюю загадку, касающуюся паразитов человека, таких как самый страшный возбудитель малярии *Plasmodium falciparum* и паразитический червь *Fasciola hepatica* . Когда эти паразиты попадают в организм человека, они подвергаются атаке кислородными радикалами, высвобождаемыми нейтрофилами и другими иммунными клетками. Эта атака настолько сильна, что может вызвать очень сильную воспалительную реакцию и жар, способные убить не только паразита, но и хозяина. Большинство паразитов защищаются с помощью антиоксидантных ферментов, таких как СОД, но, как ни странно, лишь у немногих есть каталаза для удаления пероксида водорода. В 1980-х гг. это казалось противоречием: действие СОД в отсутствии каталазы должно убивать паразитов, усиливая реакцию иммунной системы. Но этого не происходит. Паразиты одерживают верх. По-видимому, они имеют какой-то другой фермент, расщепляющий пероксид водорода. Поиски этого «недостающего звена» в конечном итоге привели к открытию пероксиредоксинов, которые с тех пор обнаружены у всех паразитов, не имеющих каталазы.

Понимание функции пероксиредоксинов помогает найти новые способы борьбы с паразитарными инфекциями. Например, одна из возможностей заключается в использовании в качестве вакцины фрагментов белков паразитов, которые отличаются от человеческих аналогов, что позволит иммунной системе атаковать один из ключевых бастионов антиоксидантной защиты паразитов.

Если перед клетками стоит задача обезвредить свободные радикалы, пока они не причинили непоправимого вреда, сочетание СОД и какого-либо фермента для удаления пероксида водорода является практически обязательным. Поскольку существует множество ферментов, способных расщеплять пероксид водорода, недостаточность каталазы переносится легче, чем недостаточность СОД. Более того, как мы видели, пероксид водорода опасен только в присутствии железа или меди, которые могут катализировать образование гидроксильных радикалов. В норме эти металлы удерживаются белками –

ферритином и церулоплазмином. Микробиолог и эволюционист Томас Билински из Университета Люблина (Польша) считает, что удаление ионов металлов, возможно, является самым лучшим способом предотвращения образования гидроксильных радикалов. Но даже несмотря на все меры предосторожности, некоторое количество гидроксильных радикалов все же образуется. В главе 6 я отмечал, что скорость выведения окисленных фрагментов ДНК с мочой позволяет предположить, что ДНК ежедневно подвергается многочисленным «атакам» свободных радикалов. Даже с учетом экспериментальной ошибки следует признать, что ферментативная защита не является совершенной. Этот вывод подтверждается нашей зависимостью от таких пищевых антиоксидантов, как витамины Е и С. Технически их можно отнести к антиоксидантам, прерывающим цепные реакции, поскольку они гасят свободнорадикальные цепные реакции, уже начатые гидроксильными радикалами. Это третий механизм защиты из нашего списка.

Большинство антиоксидантов, прерывающих цепные реакции, действуют по тому же принципу, что и витамин С, – путем передачи электронов. Многие наиболее известные антиоксиданты, включая каротиноиды, флавоноиды, фенолы и танины, человек получает в составе растительной пищи. Сложно оценить участие каждой группы в поддержании антиоксидантного равновесия в организме, однако именно с этими веществами обычно связывают пользу овощей и фруктов. Но не все антиоксиданты данной группы мы получаем с пищей. Мочевая кислота, билирубин (пигмент желчи и продукт распада гема) и липоевая кислота являются продуктами нашего собственного метаболизма. Это не менее мощные антиоксиданты, чем витамины С и Е. Некоторые состояния, которые мы обычно рассматриваем в качестве патологических, например желтуха новорожденных, могут объясняться физиологической адаптацией. В частности, билирубин, накапливающийся в коже при желтухе, *защищает* младенца от окислительного стресса. Ребенок выходит из замкнутого и безопасного пространства матки в богатый кислородом внешний мир, но у него еще нет защиты, которую предоставляют пищевые антиоксиданты, поэтому ему нужен билирубин. Уродливый цвет синяка тоже связан с выделением билирубина, защищающего поврежденную ткань от окислительного стресса, поскольку антиоксиданты из крови могут не справиться с этой задачей.

Во многих случаях нам неизвестно точное соотношение вреда и пользы антиоксидантов, прерывающих цепные реакции. Например, мочевая кислота – это мощный антиоксидант, но в высокой концентрации она способствует развитию подагры, поскольку кристаллизуется в суставах. Иногда повышенный уровень мочевой кислоты считают фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку люди с высоким уровнем этого вещества в крови чаще других страдают от сердечных приступов. Впрочем, такая простая корреляция может оказаться ошибочной. Люди с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний обычно употребляют меньше пищевых антиоксидантов. Совершенно естественная реакция организма заключается в усилении выработки эндогенных антиоксидантов. Чем сильнее прогрессирует болезнь, тем больше мочевой кислоты нужно для ее преодоления, поэтому и наблюдается связь между тяжестью заболевания и содержанием мочевой кислоты в крови. Конечно, это лишь теоретическое рассуждение, но оно подчеркивает ошибочность линейных ассоциаций. В данном случае попытки снизить уровень мочевой кислоты в плазме без изменения рациона питания могут привести к негативным последствиям. Но если мы изменяем характер питания, мы не сможем прийти ни к какому строгому выводу относительно роли мочевой

кислоты. Между количеством антиоксидантов и состоянием здоровья очень мало однозначных зависимостей.

Я уже несколько раз упоминал две небольшие серосодержащие молекулы – глутатион и тиоредоксин. Оба соединения отдают электроны, что позволяет либо регенерировать антиоксиданты, такие как витамин С, либо напрямую обезвредить пероксид водорода и органические пероксиды. Это совсем не рядовые игроки, а контролеры, стоящие на страже между генами и питанием, между здоровьем и болезнью. Пришло время познакомиться с ними поближе, поскольку именно они отвечают за два последних механизма антиоксидантной защиты из списка, который я привел в начале главы: механизм репарации и стрессовые реакции. Серу считают главным противовесом кислорода как внутри отдельных клеток, так и в более обширных экосистемах.

Я прошу прощения за единственный в книге параграф «чистой» биохимии и за слабую попытку возразить генетику Стиву Джонсу, который считает, что популяризировать биохимию невозможно. Эта тема несложная, но очень важная для понимания роли серы в молекулярных процессах в больной клетке. Я приведу единственный пример. Существует огромное множество других механизмов, которые сопрягаются с данным механизмом и либо ослабляют, либо усиливают сигнал. Тем не менее атомы серы играют очень важную роль в системе проведения сигнала и поэтому активно изучаются.

Сера в связи с водородом (-SH) входит в состав лишь одной из 20 основных аминокислот – ничем не примечательной маленькой молекулы цистеина, состоящей из 14 атомов. Единственная SH-группа цистеина называется *тиогруппой* (а также тиоловой, или сульфгидрильной, группой). Тиолы – очень нежные, легко окисляющиеся соединения. Я представляю их в виде одуванчиков, тихонько покачивающих желтыми серными головками. Окисление тиолов может привести к одному из двух результатов. Во-первых, при удалении атома водорода (протона и электрона) два соседних серных обрубка могут связываться друг с другом, образуя так называемую дисульфидную связь (дисульфидный мостик). В присутствии кислорода дисульфидные мостики более устойчивы, чем неокисленные тиолы, и очень важны для стабилизации трехмерной структуры внеклеточных белков. Во-вторых, тиолы могут подвергаться так называемому *S-нитрозилированию* , открытому в конце 1990-х гг. благодаря работам Джонатана Стемлера – последнего из биохимиков Университета Дьюка, сформировавших биохимию свободнорадикальных процессов. Стемлер и его коллеги считают, что окислительный стресс усиливает выработку еще одного свободного радикала – оксида азота (NO^+). Сам по себе этот радикал не очень активен, но в синергизме с другими радикалами окисляет тиолы. В таком случае продуктом реакции оказывается не дисульфидная связь, а тоже вполне устойчивый S-нитрозотиол (-SNO). Образование дисульфидных мостиков или S-нитрозотиолов приводит к обратимой модификации структуры белка. Присоединение атомов водорода из глутатиона или тиоредоксина позволяет вернуть исходные тиоловые группы.

Структура белков напрямую связана с их активностью, поэтому тиогруппы определяют не только структуру белков, но и их активность. Другими словами, окислительное состояние тиолов может служить молекулярным переключателем активности белков, содержащих тиогруппы. Список белков с чувствительными тиогруппами продолжает расти, и к их числу относятся некоторые важнейшие транскрипционные факторы (белки, связывающиеся с ДНК и стимулирующие транскрипцию генов для синтеза новых белков). Способность этих факторов проникать в ядро клетки и связываться с ДНК зависит от состояния тиогрупп.

Внутри здоровой клетки содержится множество тихонько покачивающихся тиогрупп. Они находятся в неокисленном состоянии под присмотром глутатиона и тиоредоксина. Любая окисленная «по ошибке» тиогруппа тут же возвращается в исходное состояние. Глутатион и тиоредоксин образуются за счет энергии клеточного дыхания, как мы видели в главе 9 при обсуждении витамина С. В норме на это отводится небольшая часть клеточных ресурсов. Однако в условиях окислительного стресса ситуация резко изменяется.

Что происходит в клетке при окислительном стрессе? Источником стресса может быть избыток кислорода, инфекция или болезнь. Но результат один и тот же – повсюду разбегаются свободные радикалы. В работу сразу включаются антиоксиданты, такие как витамин С, обрывающие цепные реакции. Они регенерируются при участии глутатиона, но потери неизбежны. При исчерпании запаса антиоксидантов свободные радикалы производят еще более значительные разрушения. Начинают окисляться тиоловые группы белков. Некоторые восстанавливаются глутатионом и тиоредоксином, но равновесие сдвигается. Это зона вооруженного конфликта. Защитники не могут каждую ночь восстанавливать разбомбленные мосты. Уже в половине клеточных белков тиогруппы окислены, и активность этих белков выключена в ожидании конца войны. Другие белки включены. На защиту последнего бастиона, ядра, встает ополчение – транскрипционные факторы. Они связываются с ДНК в ядре и стимулируют синтез новых белков. Но каких белков? Выбор далеко не случайный. Клетке нужно принять серьезное решение: продолжить борьбу или покончить с собой (этот процесс называется апоптозом) во имя процветания всего организма. Решение зависит от вероятности успеха, в частности от количества и состояния транскрипционных факторов в ядре. Афоризм Ницше действует и на молекулярном уровне: что нас не убивает, делает нас сильнее.

Если клетка решает продолжить борьбу, а не умереть непобежденной, она применяет набор защитных мер, который одинаков у всех живых организмов – от *E. coli* до человека. На настоящий момент защитная система *E. coli* изучена лучше других – отчасти по той причине, что бактериальные гены организованы в функциональные кластеры, называемые оперонами. Гены в таких кластерах легче идентифицировать. Окисление тиогрупп приводит к активации двух основных транскрипционных факторов *E. coli* . Один из них представляет собой содержащий тиогруппу белок под непонятным названием OxyR, другой – белок SoxRS с серой в составе железосерного кластера. В окисленном состоянии эти два фактора контролируют транскрипцию десятка генов, продукты которых усиливают антиоксидантную защиту клетки.

Список человеческих транскрипционных факторов, активность которых контролируется путем окисления тиогрупп, постоянно растет и включает в себя NFκ(каппа)B, Nrf-2, AP-1 и P53. Для нашего рассказа самыми важными являются NFκB и Nrf-2. NFκB руководит реакцией на стресс путем активации генов нескольких «агрессивных» воспалительных молекул и нескольких защитных антиоксидантов. Nrf-2 играет исключительно защитную роль, в частности отключает гены воспалительных молекул. Таким образом, оба фактора усиливают клетку, но за счет противоположных действий. Они – как два генерала в военном штабе: один выступает за тотальную войну, другой занимает миротворческую позицию. Результат зависит от того, насколько каждому из них удастся убедить остальных членов штаба. В случае транскрипционных факторов это определяется количеством активированных белков. Если в ядро попадает 1000 белков, активированных NFκB, и только 100 белков, активированных Nrf-2, клетка начнет войну, запуская воспалительную реакцию против захватчиков и

усиливая собственную защиту. Если побеждает Nrf-2, клетка выстраивает баррикады и ждет нападения. В любом случае дополнительная защита обеспечивает немедленное преимущество, но также позволяет оказывать сопротивление в будущем, вне зависимости от характера нападения. Предупрежден – значит, вооружен.

Каковы же продукты этих защитных генов? Некоторые из них пока не идентифицированы, с другими мы уже знакомы. Как можно догадаться, активизируется синтез СОД, каталазы и других антиоксидантных ферментов. Новые метаболические белки сопрягают клеточное дыхание с регенерацией глутатиона и тиоредоксина. Синтезируются дополнительные, находящие и связывающие свободное железо белки, а кроме того, ряд индуцируемых стрессом белков («стрессовых белков»), которые занимаются спасением того, что можно спасти, как спасательная служба после бомбардировки. Безнадежно испорченные белки направляются на расщепление и реутилизацию. Те, что повреждены, но подлежат восстановлению, упаковываются правильным образом при помощи белков-шаперонов. Другие белки занимаются починкой ДНК, отщепляя окисленные фрагменты, заменяя негодные участки и зашивая разрывы.

Все эти действия направлены на восстановление нормального физиологического состояния клетки, однако (за исключением активности антиоксидантных ферментов) неэффективны в случае длительных военных действий. Впрочем, существуют белки, которые могут подготовить клетку к будущим нападениям. Два самых мощных – металлотионеин и один из вариантов гемоксигеназы, стрессовый белок НО-1. Эти белки усиливают сопротивляемость клетки по отношению к целому спектру возможных неприятностей – от загрязнения тяжелыми металлами до ионизирующего излучения и инфекции, – которые связаны между собой тем, что могут вызывать окислительный стресс. Эти белки – более мощная защита, чем любые пищевые антиоксиданты, однако их включение требует введения «комендантского часа», сопряженного с прекращением нормальной физиологической деятельности клетки.

К сожалению, арьергардный бой может приводить к неожиданным последствиям: антиоксиданты в составе пищевых добавок способны усиливать некоторые заболевания. Дело в том, что сигналом к синтезу металлотионеина и гемоксигеназы служит окисление тиогрупп. Тиогруппы окисляются тогда, когда заканчиваются запасы антиоксидантов. Поэтому прием антиоксидантов может подавить сигнал путем восстановления тиогрупп, что лишает клетку ее самых надежных союзников. Это не пустая фантазия и не метафора. Роберто Моттерлини и Роберта Форести из Института медицинских исследований в Нортвик Парке в Лондоне показали, что добавление антиоксидантов к клеткам, находящимся в состоянии окислительного стресса (особенно антиоксидантов, способных регенерировать тиогруппы, таких как N-ацетилцистеин), мешает клетке синтезировать гемоксигеназу и делает ее более уязвимой. В человеческом организме подавление или прекращение синтеза гемоксигеназы может вызвать катастрофические последствия.

О важности таких ферментов можно судить по одному удивительному случаю, о котором сообщали исследователи из Университета Канадзавы (Япония) в 1999 г. Это первый зарегистрированный случай недостаточности гемоксигеназы у человека. У несчастного шестилетнего мальчика наблюдалось замедление роста, дефект свертывания крови, гемолитическая анемия и серьезное поражение почек. И все эти беды были связаны с отсутствием одного фермента, который синтезируется только во время окислительного стресса.

Похожие проблемы возникают и у животных. Кеннет Посс и Сусуми Тонегава из Массачусетского технологического института показали, что «нокаутные» мыши с дефектной гемоксигеназой страдают от серьезных воспалительных заболеваний, напоминающих гемохроматоз у человека (избыточное содержание железа в организме, см. главу 9). У лишенных гемоксигеназы мышей наблюдается значительное накопление железа в тканях и органах, приводящее к патологическому увеличению селезенки, фиброзу печени, различным иммунным нарушениям, потере веса, ограничению подвижности и преждевременной смерти. Кроме того, у них на 25% уменьшен размер семенников по сравнению с нормальными животными из того же помета и отсутствует либидо, что характерно и для людей с наследственным гемохроматозом.

Поскольку недостаточность гемоксигеназы имеет столь серьезные последствия, возникает вопрос, не является ли некоторая степень окислительного стресса нормой. В таком случае уровень гемоксигеназы должен изменяться по механизму саморегуляции. Как мы увидим в главе 15, постоянно высокий уровень гемоксигеназы, возможно, оказывает благотворное влияние на состояние нашего здоровья в старости.

Мы прошли долгий путь, начав с обсуждения функций витамина С. Я надеюсь, эта глава позволила вам рассеять представление об антиоксидантах как о пищевых добавках, которые помогают жить вечно. Все наше тело – машина по производству антиоксидантов, начиная от отдельной клетки и заканчивая организмом в целом. Осознать это мешает наше глубоко укоренившееся, наивное желание найти единственную цель, но в биологии так бывает редко. Мы привыкли считать, что машина нужна, чтобы ездить, работа – чтобы зарабатывать деньги, жизнь – чтобы жить. Для нас митохондрии – аппарат для выработки энергии, гемоглобин – белок для доставки кислорода, а витамин С – антиоксидант для защиты от свободных радикалов. Я сравнивал кожу со слоем мертвых клеток в строматолите. Это сравнение вполне оправданно. Мы не можем дышать через кожу, как рептилии. Однако кожа – еще и барьер, предотвращающий испарение жидкости и проникновение инфекции, а также важный эстетический элемент. Очень немногие структуры или молекулы служат всего для одной-единственной цели, по крайней мере в биологии, и следует избавляться от привычки искать эту единственную цель. Кроме того, не нужно пытаться всегда давать четкое (и, следовательно, одномерное) определение различных понятий.

В главе 9 мы говорили о том, что витамин С выполняет разные функции, за которыми стоит одно и то же молекулярное действие. То же самое можно сказать о СОД, каталазе или гемоксигеназе. На молекулярном уровне их действие всегда одинаковое, но результаты могут быть разными и служить для решения совершенно разных задач. Например, действие СОД очень простое – удаление супероксидных радикалов. Но результат – не только антиоксидантная защита, но и передача сигнала. Если скорость образования свободных радикалов превышает скорость их удаления при участии СОД, некоторые радикалы могут окислять тиогруппы в белках, заставляя транскрипционные факторы немедленно перемещаться в ядро. В ядре эти факторы связываются с ДНК и стимулируют синтез новых белков, которые помогают восстановить нормальное состояние клетки. Другими словами, клетка адаптируется к небольшим изменениям условий, таким как незначительное усиление окислительного стресса, путем изменения белкового состава. Поможем ли мы клетке, если блокируем этот путь за счет приема избытка СОД или других антиоксидантов? Кто знает. Мы уже видели, что такое действие может вызвать негативный эффект: окисление

тиогрупп активирует синтез гемоксигеназы. Если концентрация гемоксигеназы зависит от окислительного состояния клетки, нарушение этого хрупкого равновесия может притупить ответ организма на внезапные сильные изменения, например при инфекционном заболевании. Возможно, именно поэтому так сложно подтвердить обнаруженное Полингом защитное действие витамина С при обычной простуде. Вред от подавления синтеза таких стрессовых белков, как гемоксигеназа, может пересиливать всю пользу витамина С.

Но при всей неопределенности нельзя отрицать, что употребление в пищу овощей и фруктов оказывает на человеческий организм благотворное влияние. И если это имеет какое-то отношение к работе антиоксидантов, приходится признать, что наша с вами машина по производству антиоксидантов далека от совершенства. Возможно, дополнительные антиоксиданты ликвидируют оставшиеся свободные радикалы, которые в противном случае могли бы повреждать ДНК и белки, снижая жизнеспособность клеток и всего организма в целом. Однако может оказаться, что польза фруктов связана совсем с другими факторами, например со слабыми токсинами, стимулирующими образование стрессовых белков. Токсины предохраняют фрукты от поедания раньше времени или не теми животными, для которых они предназначены. Возможно, именно комбинация антиоксидантов и слабых токсинов объясняет пользу фруктов, и совершенно очевидно, что этот благотворный эффект невозможно воспроизвести с помощью пищевых добавок.

Полстолетия назад пионер в области свободнорадикальных процессов в биологии Ребека Гершман задавалась вопросом, не может ли постепенное ослабление антиоксидантной защиты быть одним из факторов, вызывающих старение и смерть. Эта идея лежит в основе свободнорадикальной теории старения. Я надеюсь, вы поняли, что наша антиоксидантная защита гораздо сложнее, чем могли предположить Гершман или даже Полинг. Осознание этой сложности – результат активного развития молекулярной биологии. Но мы все еще не знаем, можно ли замедлить старение, предотвращая ослабление антиоксидантной защиты, или некоторая степень ослабления *необходима* для сопротивления стрессу. Если прерывание цепных реакций не столь важно, как реакция на стресс, нельзя ли замедлить старение путем прямого воздействия на стрессовые реакции? Вооружившись новыми знаниями о роли антиоксидантов, мы рассмотрим эти вопросы в следующих четырех главах.

Глава одиннадцатая. Половое размножение и сохранность организма. Компромиссы в эволюции старения

Мысли о смерти угнетали царя Урука Гильгамеша, и он захотел обрести бессмертие. В поисках Утнапишти, знавшего секрет бессмертия, царь прошел 12 лиг тьмы, где света не было от восхода до заката. Утнапишти сказал Гильгамешу, что искать бессмертия – все равно что охотиться за ветром, но все же открыл тайну богов: один подводный цветок может вернуть человеку молодость и прежнюю силу. Гильгамеш добыл Цветок Вечной Молодости, но не успел им воспользоваться, поскольку его украла змея. Змея сбросила кожу и уплыла. Гильгамеш заплакал, вернулся в Урук с пустыми руками и велел записать эту историю на глиняных табличках. Его подвиги были воспеты народом, и, когда он умер, все жители города от мала до велика не могли сдержать рыданий. Все люди из плоти и крови плакали.

«Сказание о Гильгамеше» – древнейший из дошедших до нас шедевров шумерского эпоса древней Месопотамии, оно как минимум на 1500 лет старше творений Гомера. Эта древняя история повествует о дружбе и героизме, но также о вечных человеческих заботах: боли утрат, старости, смерти и поисках бессмертия. Эти темы неотделимы от человеческой истории и присутствуют в ней вполне вещественным образом: человек всегда был убежден в возможности вернуть себе молодость с помощью какого-то магического предмета: растения, божественного нектара, Чаши Грааля, рога изобилия, эликсира жизни, философского камня или гормона роста.

И биологи наравне с другими верят в антидот против старости. В истории биологии было множество странных «открытий». Например, в 1904 г. русский иммунолог и лауреат Нобелевской премии Илья Мечников заявил, что старость вызывают токсины, выделяемые кишечными бактериями. Он рассматривал толстую кишку как необходимый ад, как резервуар отходов, который отключает потребность дефекации, когда нужно бежать за добычей или спасаться от хищника. Он восхищался болгарскими долгожителями и приписывал их удивительное здоровье йогурту, которого тогда в Западной Европе еще не знали. Мечников считал, что люди смогут жить до 200 лет, если будут есть йогурт, содержащий множество «самых полезных микробов, которые накапливаются в пищеварительном тракте и останавливают гниение и вредную ферментацию». В чем-то он был прав: кишечные бактерии не позволяют изменять максимальную продолжительность жизни, но действительно влияют на состояние здоровья[64].

Другая теория связывала старение мужчин со снижением функции семенников. В 1889 г. знаменитый французский физиолог Шарль Эдуард Броун-Секар объявил Биологическому обществу в Париже, что омолодил свой мозг и тело с помощью инъекций жидкости, экстрагированной из семенников собак и морских свинок. Инъекции не только повышали физическую силу и интеллектуальные возможности, но также помогали от запоров и нормализовали мочеиспускание. Позднее некоторые врачи пытались осуществлять имплантацию семенников или их фрагментов в мошонку пациентов. Например, главный врач тюрьмы Сан-Квентин в Калифорнии Лео Л. Стенли в 1918 г. начал пересаживать пациентам семенники, удаленные у недавно казненных заключенных. Некоторые из пациентов, как сообщалось, полностью восстановили свои сексуальные функции. К 1920 г. из-за нехватки человеческих желез Стенли начал пересаживать железы баранов, козлов, оленей и хряков, которые, по его сообщениям, работали так же хорошо. Он провел сотни операций пациентам со столь разными состояниями, как старческая немощь, астма, эпилепсия, туберкулез, диабет и гангрена.

Высокий спрос на железы в 1920-х и 1930-х гг. позволил как минимум двум врачам неплохо подзаработать. Французский врач русского происхождения Серж Воронов пересаживал железы обезьян своим здоровым и респектабельным пациенткам, чтобы продлить им жизнь. Этот уважаемый врач и биолог экспериментировал на евнухах двора египетского короля и пересаживал

---

64 Следует различать среднюю и максимальную продолжительность жизни. В западных странах средняя продолжительность жизни за последние сто лет значительно выросла: гораздо меньше людей умирают от инфекционных болезней в детстве или при родах, и гораздо больше людей доживают до старости. Но, несмотря на эти серьезные демографические изменения, максимальная продолжительность жизни практически не изменяется. Людям редко удается пережить столетний юбилей. Возможно, в наше время таких людей стало чуть больше, но и в библейские времена, и теперь люди живут не дольше 115 – 120 лет. Если в науке не произойдет большого прорыва, такая продолжительность жизни может считаться максимальной.

женщинам яичники обезьян (с печальными последствиями). Известный американский шарлатан «доктор» Джон Р. Бринкли произвел трансплантацию сотен фрагментов семенников козла своим стареющим пациентам из Милфорда в Канзасе. Он достиг такой популярности, что даже участвовал в выборах на пост губернатора в 1930 г. Каждый пациент получал возможность самостоятельно выбрать козла из стада доктора. Финансовый успех позволил Бринкли создать в Канзасе первую радиостанцию, которую он назвал KFKB («Первая в Канзасе, лучшая в Канзасе») и с помощью которой рекламировал свои чудодейственные медицинские услуги, в том числе пересадку козлиных желез. После нескольких судебных разбирательств и преследований со стороны Федерального радио и Американской медицинской ассоциации Бринкли бежал в Мексику, где основал новую, еще более мощную радиостанцию и продолжил свои постыдные опыты, которые принесли ему около 12 млн долларов. Говорят, в его поместье в Техасе жили пингвины и гигантские галапагосские черепахи. Однако все это продолжалось недолго. Бесконечные судебные преследования и штрафы вынудили его в 1941 г. объявить себя банкротом. Здоровье его было подорвано, и в результате инфаркта, почечной недостаточности и ампутации ноги этот самый известный в Америке шарлатан умер без копейки денег в возрасте 57 лет.

Погоня за вечной молодостью – не только исторический курьез. В более поздние времена витамин С, эстроген, мелатонин, теломераза и гормон роста тоже объявлялись чудодейственными средствами от старости. Каждое из них по-прежнему имеет множество поклонников, но, какими бы ни были реальные возможности этих веществ, их неспособность увеличивать максимальную продолжительность жизни очевидна. Медицина дистанцировалась от подобных исследований, но результат такой политики нельзя назвать полностью положительным. Существующее в рамках традиционной медицины мнение о том, что старение в каком-то смысле является необходимым или неизбежным и, следовательно, находится за рамками научных медицинских исследований, способствует сгущению тайны. Даже сегодня изучение проблем старения редко относят к области «чистой» медицины, и до сих пор эта область исследований запятнана воспоминаниями об экспериментах таких шарлатанов, как Бринкли. В большинстве стран на медицинских факультетах не преподают геронтологию. Но, как бы медицина ни открещивалась от изучения процессов старения, она накопила невероятное количество информации относительно старческих заболеваний. Вся эта информация составляет основы геронтологии, даже если многие врачи считают себя не геронтологами, а кардиологами, неврологами, онкологами или эндокринологами. Мало кто из них читает журналы для врачей других специальностей, и поэтому общее состояние исследований сформулировать сложно.

Изучая отдельные заболевания, врачи никогда не обращали серьезного внимания на теорию эволюции и обычно рассматривали патологические процессы с механистической точки зрения. Например, мы знаем в мельчайших подробностях, как окисленный холестерин накапливается в артериях, формируя атеросклеротические бляшки, как эти бляшки отрываются, а образующиеся тромбы приводят к инфаркту. Мы также знаем, как предотвратить беду хотя бы временно: как понизить уровень холестерина или расширить коронарные артерии с помощью лекарств и как спасать сердечную мышцу после инфаркта. Но мы гораздо меньше знаем о том, как болезни сердца связаны с другими возрастными заболеваниями, такими как рак, и можно ли предотвратить оба заболевания, действуя на общую причину. Как мы обсудили в двух последних главах, самое большее, что мы можем посоветовать людям при всех успехах

современной медицины, это потреблять больше зелени, не совсем понимая почему. К счастью, эта грустная картина потихоньку изменяется. В нашем седеющем мире столько рисков, что многие исследователи напрямую начинают заниматься проблемами старения. В настоящее время геронтология – одно из самых продуктивных направлений биологии, которое привлекает к себе больше интереса, чем когда-либо со времен алхимиков. Наконец-то из гор биологических и медицинских фактов формируются обобщающие и проверяемые гипотезы.

Полстолетия назад на лекции по поводу избрания на должность профессора зоологии Университетского колледжа Лондона Питер Медавар называл старение большой нерешенной проблемой биологии. Возможно, многие люди, не работающие в этой области, до сих пор не видят изменений. Но это не так. Развиваются и движутся навстречу друг другу две основные теории – теории программированного и стохастического старения. Теория программированного старения утверждает, что процесс старения заложен на генетическом уровне, как и другие процессы развития, такие как рост эмбриона, пубертатный период или климакс. Напротив, стохастическая теория предполагает, что старение представляет собой износ организма в процессе жизненного пути и не запрограммировано на генетическом уровне. По-видимому, как это часто бывает в науке, истина лежит где-то посредине и отчасти соответствует обеим теориям. Мы не знаем ответов на все вопросы и не можем объяснить многие детали, но в целом уже понимаем, *как* и *почему* мы стареем. Как заявлял знаменитый британский геронтолог Том Кирквуд, старение не является неизбежным биологическим процессом и не следует какой-то определенной генетической программе, хотя практически наверняка записано в генах. Далее мы увидим, что кислород не только имеет непосредственное отношение к старению и смерти, но также сыграл роль в возникновении полового размножения и системы двух полов. Нам с вами предстоит ответить на несколько вопросов. В какой степени старение связано со старческими заболеваниями? Можно ли управлять процессом старения, учитывая сложную организацию человеческого организма? В следующих главах мы попытаемся в этом разобраться, но сначала нам придется обсудить несколько основных принципов биологии.

Старость, или, точнее, физическое старение – возрастное ослабление физиологических функций, – не является неизбежной. В главе 8 мы говорили о последнем универсальном общем предке всех живых организмов (LUCA), с которым все мы связаны непрерывной цепью предшественников. Мы знаем это, поскольку, как и наши очень дальние родственники бактерии и археи, сохранили почти без изменения некоторое количество генов LUCA. Если бы между нами не существовало родственных связей, невозможно было бы объяснить общие свойства всех форм жизни на самом базовом уровне. Поскольку жизнь постоянно изменялась (*эволюционировала*), можно сказать, что она «повзрослела», но неправильно говорить, что мы все являемся продуктом *старения* примордиальной ДНК. Вина, сыры и некоторые люди с годами улучшаются, но старение, дряхление – это не улучшение. Посмотрите вокруг, и вы увидите, как процветает жизнь в почтенном возрасте около 4 млрд лет. Если мы согласны, что все формы жизни произошли от общего предка, значит, старение не неизбежно.

Жизнь не стареет, а эволюционирует благодаря механизму естественного отбора. Эволюционную теорию Дарвина часто передают фразой «выживает наиболее приспособленный», принадлежащей английскому философу Герберту

Спенсеру. Эволюционные биологи не любят это выражение, поскольку естественный отбор связан не только с выживанием, но и с воспроизведением. Наиболее успешно воспроизводящиеся особи с наибольшей вероятностью передают свои гены следующему поколению, а те, которые не могут воспроизводиться, исчезают (если только не умеют жить вечно). Но давайте на секунду остановимся и задумаемся над формулировкой Спенсера. Почему обитатели Земли пытаются себя воспроизвести? Что является причиной этого всеобщего стремления? Даже простейшие вирусы обладают сверхъестественной способностью реплицироваться. Трудно не поверить в существование какой-то мистической жизненной силы, заставляющей всех на свете воспроизводиться. Но, если отбросить эту идею, придется искать другое объяснение.

Все дело в том, что только воспроизведение может обеспечить выживание. Любая сложная форма материи в конечном итоге распадается под действием тех или иных факторов. Даже горы со временем подвергаются эрозии. Чем сложнее структура, тем больше вероятность ее распада. Органическое вещество очень хрупкое и рано или поздно разрушается под действием ультрафиолетового излучения или химических веществ. Составляющие его атомы вновь используются в тех или иных сочетаниях. Простая молекула CO_2 гораздо стабильнее молекулы ДНК. Но если частица материи умеет реплицироваться, вероятность ее сохранности удваивается. Теперь только время решает, как долго проживет дочерний организм, а если дочернему организму тоже удастся себя воспроизвести, частица материи сохраняется бесконечно.

Способность к репликации не имеет в себе ничего сверхъестественного. Как утверждал химик Грэхем Кернс-Смит из Глазго в книге «Семь ключей к происхождению жизни», кристаллы глины воспроизводятся на дне ручьев исключительно за счет физических процессов. Вряд ли вы заподозрите, что в этом задействована какая-то магическая жизненная сила. Так что жизнь настойчиво пытается себя воспроизвести по той причине, что иначе она вообще не могла бы существовать. Выживают только способные к репликации единицы, поэтому все живые существа должны уметь реплицироваться.

Учитывая тенденцию материи к распаду, очень важна *скорость* репликации. Если считать, что скорость распада является величиной постоянной, для выживания скорость репликации должна быть выше этой величины. Этим соотношением в 1973 г. заинтересовался химик Лесли Оргел из Института Солка в Сан-Диего. Он рассуждал о поведении популяции «бессмертных» клеток в клеточной культуре, подвергающихся воздействию излучения разной интенсивности. В данном случае бессмертными клетками называют *популяцию* клеток, способную делиться бесконечно и не стареть (это не означает, что составляющие популяцию *индивидуальные* клетки не погибают или не умирают). Так ведут себя клетки двух типов – бактериальные и опухолевые. И те и другие могут расти в клеточной культуре без каких-либо признаков старения, но в каждый момент времени какая-то часть клеток (вероятно, от 10 до 30%) не имеет возможности делиться. Эти клетки умирают, но их место занимает потомство делящихся клеток. Оргел показал, что при облучении «бессмертной» популяции клеток с такой интенсивностью, при которой вероятность выживания дочерних клеток не превышает 50% (при этом скорость репликации становится ниже скорости распада), популяция постепенно начнет вымирать и со временем (теоретически) исчезнет. При более низкой интенсивности облучения популяция может расти, хотя и медленнее, чем в контроле.

Мы уже знаем, что влияние излучения на биологические молекулы в значительной степени связано с расщеплением воды и с образованием

свободных радикалов, таких как гидроксильные радикалы. Они не выбирают мишени, а нападают практически на любые органические молекулы и повреждают их. Эти атаки беспорядочны и беспрерывны. При сохранении целостности клетки повреждение белков и липидов не обязательно ведет к смертельному исходу. Если у клетки есть достаточный запас энергии, биологические молекулы могут быть восстановлены или заменены новыми в соответствии с инструкциями, записанными в ДНК[65]. Дело обстоит сложнее при повреждении самой ДНК. Если в результате этого начинают синтезироваться нефункциональные белки, не способные выполнять какую-то важную работу в клетке, например синтезировать другие белки, клетка практически наверняка погибает. Таким образом, центральным вопросом биологии является обеспечение сохранности ДНК, передаваемой из поколения в поколение.

Давайте опять вернемся к «бессмертной» клеточной культуре. Предположим, что популяцию подобных клеток облучают с такой интенсивностью, что погибает больше половины клеток. Какое-то время популяция сокращается, как и предсказывал Оргел, но затем мы наблюдаем признаки «выздоровления», хотя облучение продолжается с прежней интенсивностью. Спустя некоторое время мы опять можем обнаружить процветающую популяцию, нечувствительную к излучению. Теория предсказывает совсем иной результат. Что же происходит?

Действует естественный отбор. В клетках происходят некоторые изменения. Прежде всего, какие-то клетки делятся быстрее остальных. Эти быстро реплицирующиеся клетки постепенно занимают в популяции доминирующее положение, поскольку они с наибольшей вероятностью успевают поделиться до того, как разрушается их ДНК. Теперь вся популяция в целом удваивается за более короткий отрезок времени. Выжившие клетки синтезируют новый набор генов быстрее, чем излучение разрушает исходный набор. Для потомства вероятность выжить и сохранить геном превышает 50%.

Если клеткам хватает пространства и питания, этой адаптации может оказаться достаточно. Однако клетки могут адаптироваться и по-другому. В возобновляющейся популяции встречаются клетки с дополнительными копиями ДНК: у них есть несколько идентичных хромосом. Наличие дополнительных хромосом дает тот же результат, что и повышение скорости репликации, но не только. Если каждая клетка имеет по одной копии всех генов, любое повреждение гена может лишить клетку важного белка и привести к ее гибели. Но при наличии нескольких копий всех генов клеточная функция пропадает только при повреждении *одного и того же гена* на всех хромосомах. Создание дополнительного набора генов обходится значительно дешевле, чем создание новой клетки (со всеми белками, митохондриями, везикулами и мембранами), которая впоследствии столкнется с теми же проблемами, что и ее родители.

Вполне возможно, что мы обнаружим еще две адаптации. Первая заключается в повышении частоты конъюгации, при которой две бактериальные клетки на какое-то время соединяются и одна передает другой дополнительные копии генов. Вторая – реакция на стресс. Конъюгацию бактерий можно сравнить с половым размножением. Приобретение генов из разных источников и с разной

---

[65] ДНК кодирует РНК и белки, которые, в свою очередь, создают клеточную инфраструктуру, обеспечивающую репликацию ДНК. Происхождение данной системы выходит за пределы нашего рассказа. Если вас интересуют подробности, рекомендую обратиться к книге Лесли Оргела (см. список литературы в конце книги).

историей снижает вероятность того, что обе копии гена будут иметь одно и то же повреждение (именно такая ситуация наблюдается при репликации поврежденного гена). Представьте себе, что у вас и у вашего друга одинаковые костюмы. Допустим, вы порвали брюки от костюма, но и другу не повезло, только у него дыра оказалась на пиджаке. Вы можете надеть свой пиджак и его брюки и вполне прилично выглядеть. Такое перемешивание и подгонка генов – суть конъюгации у бактерий и полового размножения у высших организмов.

Стрессовые реакции тоже характерны практически для всех организмов от бактерий до человека. О некоторых стрессовых белках мы говорили в главе 10. Их работу можно сравнить с работой службы скорой помощи: они помогают отремонтировать поврежденную ДНК, расщепляют поврежденные белки и предотвращают распространение вышедших из-под контроля цепных свободнорадикальных реакций. Клетки, которые умеют включать эти защитные реакции в ответ на изменение условий, имеют преимущество перед остальными. Они выживают и воспроизводятся, тогда как их менее адаптированные родственники, даже имеющие дополнительные хромосомы, с большей вероятностью накапливают повреждения и в конечном итоге погибают.

Таким образом, воздействуя излучением на популяцию бактериальных клеток, через несколько поколений мы можем получить нечувствительные к излучению клетки. Теперь представьте себе, что мы отключаем источник излучения. Мы отобрали популяцию закаленных бактерий, снабженных доспехами, как средневековые рыцари, и заставили их жить в мирное время. Теперь вся эта дополнительная защита становится ненужным грузом, который приходится воспроизводить со значительными затратами. Каждый раз, когда устойчивая к стрессу клетка удваивается, она воспроизводит множество копий своих генов и направляет значительное количество энергии на производство дополнительных стрессовых белков. Если какая-то бактерия теряет несколько хромосом и отключает стрессовые реакции, она начинает реплицироваться быстрее. Прежде чем произвести потомство, наша клетка-рыцарь должна скинуть с себя доспехи. Всего через несколько поколений устойчивые к стрессу бактерии забывают о своем прошлом. С нашей антропоцентрической точки зрения, заставляющей нас постоянно приписывать природе какую-то цель, такой бесконечный цикл кажется бессмысленным и неоправданным, но таков принцип эволюции. Именно поэтому бактерии – все еще бактерии.

Какое отношение это имеет к старению? Бактерии в большинстве своем вообще не стареют. Они поддерживают целостность своих генов за счет быстрого воспроизведения. Они способны делиться каждые 30 минут. Они защищаются, создавая дополнительные хромосомы, обмениваясь генами посредством конъюгации и горизонтального переноса (см. главу 8), а также восстанавливая поврежденную ДНК. Ошибки в ДНК, которые несовместимы с нормальным функционированием клетки, устраняются естественным отбором, а любые полезные мутации столь же быстро распространяются в популяции. Так бактерии существуют уже примерно 4 млрд лет. Конечно, они эволюционировали и в этом смысле постарели, но во всех других отношениях они столь же молоды, как и бесконечное число поколений назад.

Важно отметить, что поддержание жизни бактериальной популяции сопряжено с массовой гибелью клеток. За 24 часа одна бактериальная клетка может произвести 2^{48} (10^{16}) новых клеток, что составляет около 30 кг биомассы. Понятно, что такой экспоненциальной рост невозможен. В большинстве природных сред размер бактериальных популяций изменяется слабо. Бактерии гибнут от нехватки питательных веществ или воды, становятся пищей других организмов, таких как нематоды, или перестают делиться из-за каких-то

повреждений. Если количество смертей в массовом масштабе превышает количество рождений, естественный отбор вычищает из популяции генетические повреждения. Выживают только наиболее приспособленные. Как это ни странно звучит, лучший критерий для бессмертия – смерть.

Таким образом, мы приходим к интересному выводу. Если старение не является обязательным атрибутом жизни и свойственно не всем живым существам, значит, оно является результатом эволюции. А если старение – результат эволюции, оно должно хотя бы отчасти определяться на генетическом уровне, поскольку только зафиксированные на генетическом уровне признаки могут передаваться из поколения в поколение. Наконец, если старение не уничтожено естественным отбором, оно должно нести в себе какие-то преимущества.

Старение эволюционировало в то же время, что и половое размножение. Под половым размножением я понимаю создание половых клеток, таких как сперматозоиды и яйцеклетки, при слиянии которых возникает новый организм. Термины «половое размножение» и «воспроизведение» часто воспринимают как взаимозаменяемые, но в техническом плане это совсем не одно и то же. Как заметили Джон Мейнард Смит и Эорс Шатмари, «Половой процесс, на самом деле, противоположен воспроизведению, поскольку при воспроизведении клетка делится надвое, а при половом размножении две клетки сливаются воедино». Возникает вопрос, который, как мы увидим, относится и к проблеме старения: какие преимущества это дает отдельной особи?

На уровне *популяции* половое размножение обеспечивает несколько преимуществ. По-видимому, самым важным преимуществом является возможность быстрого распространения новых версий генов, обеспечивающая генетическую вариабельность популяции. Многие гены существуют в разных вариантах, и половое размножение позволяет создавать новые и постоянно изменяющиеся сочетания данных вариантов. В человеческой популяции это разнообразие проявляется совершенно явственно: среди всех людей вы вряд ли найдете двух генетически идентичных индивидов, за исключением однояйцевых близнецов. Это очень важно, поскольку такие популяции лучше адаптируются к изменяющимся условиям внешней среды или к действию естественного отбора.

Однако эти преимущества проявились только *после* эволюции полового размножения, но, как мы обсуждали в главе 7, эволюция не имеет цели. Чтобы тот или иной признак распространился в популяции, сначала он должен обеспечивать какие-то преимущества на уровне отдельных особей, которые начинают процветать за счет других особей, не имеющих этого признака. Преимущества рекомбинации генов на уровне отдельных особей совершенно неочевидны. При половом размножении две здоровые особи, которым удалось дожить до половой зрелости, спариваются между собой, перемешивая свое надежное генетическое содержимое, которое по статистике в результате такого перемешивания вполне может стать менее надежным. Причины появления полового размножения до сих пор горячо обсуждаются учеными, и мы поговорим об этом чуть позже. А сейчас заметим только, что те же самые соображения касаются и процесса старения. Если старение – результат эволюции, оно должно было обеспечивать какие-то преимущества на уровне отдельных особей, иначе оно никогда не распространилось бы в качестве неотъемлемого признака самых разных форм жизни. Старение распространено даже шире, чем половое размножение, поскольку присуще практически всем растениям и всем животным. Это означает, что его преимущества были весьма существенными.

Поскольку половое размножение и старение тесно связаны между собой,

мы сначала исследуем преимущества полового размножения на уровне отдельных клеток. Важнейшим параметром является *скорость* воспроизведения. При бесполом размножении микроорганизмов, таких как бактерии, воспроизведение заключается просто в делении клетки надвое (*бинарное деление*), так что из одной клетки получаются две, из двух четыре и т. д., и рост популяции в целом подчиняется экспоненциальному закону. Скорость роста популяции, размножающейся половым путем, очевидно, намного ниже: из двух половых клеток получается одна, которая должна разделиться надвое, прежде чем произведет дочерние клетки, которые могут сливаться с другими клетками для производства потомства. Кроме того, половые клетки должны найти друг друга и удостовериться в том, что подходят друг другу. Этот процесс энергетически дорог и полон опасностей. Всего за несколько поколений бесполая популяция намного обгоняет по численности популяцию, размножающуюся половым путем. Верно и обратное: если в популяции, размножающейся половым путем, появляются бесполые особи, через некоторое время вся популяция становится бесполой. Если исходить из арифметических расчетов, половое размножение не должно было возникнуть вовсе, а если оно появилось против всяких правил, оно давным-давно должно было исчезнуть. Почему же этого не произошло?

Чтобы ответить на вопрос, мы должны вернуться к центральной проблеме биологии: как поддерживать целостность генетической информации при ее передаче каждому следующему поколению? Мы видели, что бактерии решили этот вопрос за счет высокой скорости воспроизведения при строгом отборе. Таким образом, при бесполом размножении плата за генетическую чистоту – высокий уровень смертности, а это очень высокая цена. Возможно, она безразлична слепому часовщику (так эволюционный биолог Ричард Докинз называет естественный отбор), но это невероятно расточительный способ существования по сравнению с другим, гораздо более эффективным способом устранения или хотя бы маскировки генетических дефектов. Половое размножение, несомненно, позволяет гораздо более эффективно скрыть повреждения. Это основа такого волшебного явления, как *сила гибрида* , которым пользуются при разведении растений и животных. Суть в том, что потомство неродственных родителей по многим параметрам превосходит обоих родителей. Напротив, близкородственное скрещивание приводит к противоположному результату. Чтобы разобраться в этом, нужно подробнее рассмотреть механизм полового размножения, особенно форму клеточного деления, называемую *мейозом* .

Большинство организмов, размножающихся половым путем, включая человека, имеют специализированные половые клетки (гаметы), содержащие только половину генетического материала родительской клетки. Такие клетки называют *гаплоидными* , что означает, что они имеют лишь один набор хромосом, более или менее случайным образом составленный из двух родительских наборов. Когда гаметы сливаются друг с другом с образованием оплодотворенной яйцеклетки, каждая приносит один набор хромосом, в результате чего восстанавливается их полный набор. Таким образом, оплодотворенная яйцеклетка имеет два эквивалентных набора хромосом и называется *диллоидной* клеткой. Если бы клетки просто сливались друг с другом, получались бы *тетраплоидные* клетки с четырьмя наборами хромосом. Понятно, что продолжать так далее невозможно, и поэтому организмы, размножающиеся половым путем, производят половые клетки путем мейоза. При таком способе деления число хромосом сокращается вдвое, что вновь

приводит к образованию гаплоидных половых клеток для следующего поколения.

Как и при любом другом способе клеточного деления, даже если в конечном итоге нужно получить лишь половинный набор хромосом, сначала каждая хромосома должна реплицироваться, в результате чего образуются две связанные между собой дочерние хромосомы. Затем на первой стадии мейоза двойные наборы хромосом спариваются и перемешиваются, как колода карт. В ходе этого процесса происходит обмен соответствующими частями спаренных хромосом. Представьте себе, что к верхней половине дамы червей присоединили нижнюю половину дамы пик или собрали костюм из брюк и пиджака от двух разных комплектов. Этот процесс называют *рекомбинацией* , и суть его заключается в том, что у следующего поколения на хромосомах возникают новые комбинации различных версий генов. Вот почему ребенок может оказаться похожим на дедушку, даже если его мать или отец вовсе не были на него похожи. На следующей стадии пары хромосом разделяются, образуя два ядра, которые по-прежнему являются диплоидными. На заключительной стадии мейоза происходит разделение дочерних хромосом обеих удвоенных хромосом с образованием из исходной диплоидной клетки четырех новых гаплоидных клеток с разными сочетаниями генов. Это очень упрощенная схема, но она передает общую суть процесса.

Таким образом, организмы, размножающиеся половым путем через процесс мейоза, имеют два важных отличительных признака. Во-первых, дети наследуют родительские гены и хромосомы в разных комбинациях. Во-вторых, такие организмы проходят в своем развитии как диплоидное, так и гаплоидное состояние.

Преимущество смешивания родительских хромосом объяснить легко. При слиянии двух гаплоидных клеток с образованием нового организма две копии каждого гена происходят от разных родителей с разным генетическим багажом и жизненной историей. Это снижает вероятность генетических нарушений или мутаций в обеих копиях каждого гена. Рекомбинация делает процесс «раздачи» генов достаточно случайным, как перетасовка колоды позволяет всем игрокам получить более или менее равноценный набор карт. Любая мутация того или иного гена у одного из родителей практически наверняка будет скомпенсирована нормальной копией гена другого родителя. Но если в результате маловероятного стечения обстоятельств потомство наследует две поврежденные копии одного и того же гена, оно уничтожается естественным отбором, избавляя популяцию от гибельных мутаций тем же путем, что и у бактерий. Таким образом, на уровне отдельных особей половое размножение является более эффективным способом сохранения целостности генетического материала при значительно более низком уровне смертности, чем бинарное деление.

Плюсы цикла между диплоидным и гаплоидным состоянием объяснить сложнее. Преимущества диплоидного состояния понятны. Диплоидная клетка с двумя эквивалентными наборами хромосом аналогична устойчивым к стрессу бактериям, накапливающим множество идентичных хромосом. Это компромиссное решение между дорогостоящим процессом создания множества одинаковых хромосом и опасностью обладания единственной копией каждого гена. Наличие двух эквивалентных хромосом позволяет исправить ошибки или восстановить разрывы в одной хромосоме, используя вторую хромосому в качестве матрицы. Однако преимущества гаплоидного состояния непонятны. Это состояние опасно, и его можно избежать, осуществляя цикл между диплоидным и тетраплоидным состояниями (с четырьмя хромосомами), которые

гораздо менее опасны. Еще более странным кажется то, что гаплоидное состояние не так уж редко встречается в природе и присуще не только половым клеткам. Например, самцы многих видов перепончатокрылых насекомых, включая ос, пчел и муравьев, являются *полностью* гаплоидными – они развиваются из неоплодотворенных яиц. Напротив, все самки появляются из оплодотворенных яиц и являются диплоидными. И это не случайно. В определенных условиях гаплоидное строение мужских клеток поддерживается на поведенческом уровне. Например, у медоносных пчел 8% новорожденных самцов имеют диплоидное строение ядра, а остальные – гаплоидное. В экстремальных ситуациях за шесть часов рабочие пчелы находят и поедают всех диплоидных особей.

Почему это так? Точного ответа у нас нет, но специалист в области информатики Вирт Этмар, глубоко интересующийся вопросами экологии и поведения животных, в статье в журнале *Animal Behaviour* в 1991 г. высказал интересную гипотезу. Странно, что его идею не восприняли молекулярные биологи; возможно, мало кто из них читает этот журнал. Этмар считает, что гаплоидные самцы служат в качестве «вспомогательного фильтра генетических дефектов», поскольку позволяют естественному отбору выявить латентные генетические дефекты. Другими словами, поскольку генетические ошибки в гаплоидном организме скрыть невозможно, здоровые гаплоидные самцы *обязательно* имеют практически идеальный набор генов. В этом смысле гаплоидные самцы представляют собой вариант гаплоидных сперматозоидов. Но зачем природа создает целое гаплоидное животное? Ведь сперматозоиды произвести гораздо проще – в 1 мл спермы их содержится 100 млн.

По мнению Этмара, ответ кроется в различии между «генами домашнего хозяйства» и «генами роскоши». «Гены домашнего хозяйства» отвечают за основные метаболические функции клетки и активны практически во всех клетках, включая сперматозоиды. Напротив, «гены роскоши» кодируют специализированные белки, которые синтезируются лишь в определенных клетках, например гемоглобин в эритроцитах млекопитающих. Дефект гемоглобина в гаплоидном организме, безусловно, был бы выявлен сразу (и такие болезни, как серповидно-клеточная анемия, оказались бы немедленно устранены), но он никак не проявляется в гаплоидных сперматозоидах, в которых гемоглобина нет. Кстати, Этмар также замечает, что мужчины гаплоидны по X- и Y-хромосомам, тогда как женщины диплоидны по X-хромосоме. Поскольку только мужчины страдают от генетических дефектов, связанных с мутациями генов на Y- или на X-хромосоме, таких как гемофилия или дальтонизм, возможно, умеренная форма гаплоидии у человека тоже помогает очищению зародышевой линии (наследуемой ДНК в половых клетках). Этмар утверждает, что эта умеренная форма гаплоидии у большинства видов дополняется эволюцией агрессивного мужского поведения и высоким уровнем смертности, так что только здоровые доминантные самцы выживают и оплодотворяют самок.

Предположим, гаплоидные самцы действительно нужны для выявления дефектов. Это объясняет некоторые странные экспериментальные данные, которые легли в основу некогда популярной теории старения – теории «соматических мутаций» (от слова «сома», означающего «тело»). В соответствии с этой теорией старение связано с накоплением спонтанных мутаций в соматической ДНК за время жизни животного, как рак, который тоже является результатом накопления спонтанных мутаций. Эту теорию легко проверить. Если старение действительно вызывается спонтанными мутациями и наличие двух копий одного и того же гена маскирует повреждения в одной из

копий, тогда гаплоидные животные должны стареть быстрее диплоидных. Более того, облучение должно ускорять старение гаплоидных самцов быстрее, чем диплоидных самок, поскольку функционирование гаплоидного организма может быть нарушено в результате единственной мутации. Экспериментальная проверка показала, что это не так. Продолжительность жизни гаплоидных самцов и диплоидных самок примерно одинаковая. И хотя очень высокие дозы облучения убивают самцов ос быстрее, чем самок (чего и следовало ожидать в экстремальной ситуации, совсем не отражающей нормальный процесс старения), низкие дозы никак не влияют на скорость старения.

Эти результаты не подтверждают идею о том, что старение является результатом накопления соматических мутаций. Очевидно, старение ос нельзя объяснить *исключительно* спонтанными мутациями. В рамках эволюционной теории такой результат вполне предсказуем. Если функция гаплоидных самцов заключается в устранении дефектов в зародышевых клетках, здоровые самцы должны быть достаточно сильными, чтобы дожить до момента передачи своей практически идеальной ДНК следующему поколению. Это означает, что скорость спонтанных мутаций в их ДНК не может быть очень высокой, иначе они не успеют передать свою ДНК. В целом дальнейшие исследования подтвердили, что скорость спонтанных мутаций не настолько высока, чтобы вызвать старение большинства организмов (хотя, безусловно, мутации вносят вклад в процесс старения).

Половое размножение позволяет устранить дефекты в зародышевых клетках за счет рекомбинации ДНК из разных источников, а также за счет того, что предоставляет для действия естественного отбора не всю популяцию в целом, а лишь ее часть – гаплоидные половые клетки. В мужской сперме, выделяющейся при одной эякуляции, содержится несколько сотен миллионов сперматозоидов, которые участвуют в жесточайшей конкуренции за оплодотворение яйцеклетки. До яйцеклетки добирается лишь пара тысяч сперматозоидов, а 99,9999% погибают по дороге: это естественный отбор, сравнимый с естественным отбором у бактерий, и проявление принципа *избыточности* . Чтобы поддерживать здоровой линию зародышевых клеток, на суд естественного отбора отдается избыточная часть популяции, из которой только лучшие экземпляры могут становиться частью зародышевой линии. Видимо, неприятное ощущение ненужности, знакомое многим мужчинам, имеет очень глубокие корни. Но это не все. Принцип избыточности лежит в основе разделения клеток на соматические и клетки зародышевой линии.

На самом фундаментальном уровне функция половых клеток заключается в том, чтобы передавать неповрежденную ДНК следующему поколению, тогда как функция соматических клеток – не сохраниться на века, а быть выбранными за силу и здоровье. Это различие между половыми и соматическими клетками восходит к истокам возникновения полового размножения. Мы не знаем, как появилось это различие, но его связь с половым размножением обсуждается в книге «Половое размножение и происхождение смерти», написанной иммунологом Уильямом Кларком из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе. На примере парамеция (микроскопического одноклеточного животного, обитающего в пресноводных прудах) Кларк демонстрирует, какими могли быть первые эволюционные связи между дифференцировкой (в данном случае внутри одной клетки), половым размножением, старением и смертью.

Парамеций может размножаться как половым, так и бесполым способом. Бесполое размножение происходит за счет почкования дочерних клеток от материнской клетки. Однако этот процесс не может идти бесконечно. Даже при

оптимальных условиях выращивания примерно через 30 клеточных делений в культуре клеток начинают проявляться признаки старения. Скорость роста клеток снижается, они перестают делиться, и, если популяция не оживляется за счет полового размножения, она погибает. Эта ситуация кардинальным образом отличается от ситуации в популяции бактериальных клеток, которая в целом теоретически бессмертна, хотя многие составляющие ее клетки умирают. В случае парамеция смертной оказывается вся популяция в целом. Такая картина объясняется сложным жизненным циклом парамеция. Одноклеточный парамеций имеет два ядра: крупное называется макроядром, а мелкое – микроядром. Макроядро отвечает за рутинные функции клетки, тогда как микроядро содержит плотно упакованную и связанную с белками неактивную ДНК. При бесполом делении клетки микроядро на какое-то время просыпается, воспроизводит свою ДНК для создания микроядер дочерних клеток и вновь отключается. Одновременно с этим макроядро тоже делится с образованием новых макроядер для дочерних клеток.

По-видимому, макроядро стареет и умирает первым. Мы точно не знаем, что вызывает его старение. Хотя Кларк склоняется к теории программированного старения (в чем, как мне кажется, он не прав), он связывает старение микроядра с износом – с накоплением на протяжении 30 поколений случайных генетических мутаций. Но какой бы ни была причина старения клеток парамеция, чтобы перезапустить биологические часы, он должен прибегнуть к половому размножению. При слиянии двух подходящих клеток в них пробуждаются микроядра, которые делятся путем мейоза с образованием двух гаплоидных микроядер для каждой дочерней клетки. Одно ядро из каждой клетки обменивается на одно ядро из другой клетки, и вновь перемешанные пары гаплоидных ядер сливаются с образованием одного диплоидного микроядра для каждой клетки. Далее эти ядра делятся путем митоза с образованием новых диплоидных макроядер для каждой клетки. Новые микроядра отключаются, а новые микроядра принимаются за рутинную работу. Старые микроядра расщепляются по определенной программе, а их компоненты утилизируются омоложенными клетками. Таким образом, парамеций сочетает преимущества быстрого воспроизведения бесполым способом и периодического вычищения генома за счет полового размножения.

Расщепление старого микроядра, вероятно, является отражением важнейшего этапа эволюции. Мы впервые сталкиваемся с ситуацией, когда ДНК *не* передается следующему поколению, а направляется на уничтожение. Не объясняет ли это происхождение соматических клеток и свойственного им процесса старения? Как считает Кларк, «именно программируемая смерть микроядра первых эукариот, таких как парамеций, стала предвестником нашей собственной смерти». Я не знаю, так это или нет в буквальном смысле (Кларк видит связь между программируемым разрушением макроядра и программируемым разрушением человеческого тела), но в общем смысле это, безусловно, верно. Соматические клетки (клетки тела) – полезное, но вторичное образование по отношению к зародышевым клеткам, и они не просто смертны, но их гибель запрограммирована. Преимущества очевидны: тело позволяет осуществлять специализацию отдельных клеток (а специалисты всегда имеют преимущество перед дилетантами) и обеспечивать защиту зародышевых клеток. Однако наше тело не должно нас переживать. Как гласит старая пословица, курица – лишь способ сделать из яйца новое яйцо. Человек – лишь надежный способ для яйцеклетки передать генетическое содержимое новой яйцеклетке.

Одноразовая сома сыграла важнейшую роль в эволюции старения и позволяет объяснить, почему мы стареем, но не объясняет механизм старения.

Теория старения, связанная с идеей одноразовой сомы, была сформулирована Томом Кирквудом в конце 1970-х гг. и позднее развивалась Кирквудом и знаменитым генетиком Робином Холлидеем. Сегодня большинство ученых считают эту теорию оптимальной основой для изучения процессов старения.

Теория строится на различии между бессмертными зародышевыми клетками и смертными соматическими клетками (клетками тела), которое впервые подметил великий немецкий биолог Август Вейсман в 1880 г. Кирквуд и Холлидей считали причиной этого различия необходимый компромисс между выживанием и воспроизведением. Клетки тела нужны хотя бы для того, чтобы дожить до репродуктивного возраста. Это обходится организму дорого: на поддержание здорового тела и духа на протяжении достаточно долгого периода, пока размножаются зародышевые клетки, уходит значительная часть энергии организма. Бóльшая часть поглощаемой нами еды сжигается для поддержания тела в рабочем состоянии: сердце должно биться, мозг – думать, почки – фильтровать, легкие – дышать. То же самое справедливо и на клеточном уровне. Повреждения и мутации ДНК, о которых мы говорили в предыдущих главах, необходимо исправлять за счет синтеза и встраивания новых фрагментов. Нужны специфические механизмы, проверяющие качество репарации ДНК. Поврежденные белки и липиды нужно расщеплять и заменять новыми. Значительный оборот белков в нашем организме подтверждается активным потреблением азота (в форме аминокислот) и его постоянным выведением (в виде мочевины с мочой). Выделение мочевины отражает расщепление и выведение поврежденных белков. Гипотеза одноразовой сомы гласит, что все эти операции осуществляются за счет энергии, которую можно было бы направить на воспроизведение.

Справедливость гипотезы зависит от ее предсказательной способности. Если для выживания и воспроизведения требуется энергия или ресурсы, источник которых ограничен, должно существовать какое-то оптимальное равновесие, когда на одной чаше весов находится поддержание сохранности тела, а на другой – успешность воспроизведения. Это оптимальное равновесие должно быть разным для разных видов организмов в зависимости от среды обитания, конкуренции, фертильности и других факторов. В таком случае должна существовать общая зависимость между продолжительностью жизни вида и его плодовитостью (количеством детенышей за репродуктивный период). Более того, факторы, увеличивающие продолжительность жизни, должны снижать плодовитость, и наоборот. Существуют ли такие закономерности в природе?

Несмотря на все сложности определения максимальной продолжительности жизни и репродуктивного потенциала животных в дикой природе и даже в зоопарках, ответ на этот вопрос однозначно положительный. За некоторыми исключениями, обычно связанными с особенностями существования, наблюдается строгая обратная зависимость между максимальной продолжительностью жизни и плодовитостью вида. Например, мыши начинают размножаться в возрасте шести недель от роду, приносят ежегодно несколько приплодов и живут всего около трех лет. Домашние кошки первый раз приносят котят примерно в год, дают два или три приплода в год и живут 15 – 20 лет. Травоядные животные обычно производят детенышей один раз в год и живут 30 – 40 лет. Вывод такой, что за высокую плодовитость приходится расплачиваться малой продолжительностью жизни, а при большой продолжительности жизни наблюдается низкая плодовитость.

А верно ли, что факторы, повышающие продолжительность жизни, снижают плодовитость? Целый ряд данных подтверждает эту идею. Например,

при *ограничении калорийности питания* , когда животных переводят на сбалансированную, но низкокалорийную диету, продолжительность жизни возрастает на 30 – 50%, но плодовитость в этот период снижается. В главе 13 мы обсудим молекулярные основы этой закономерности, которые только начинают вырисовываться, хотя впервые эта идея была высказана в 1930-х гг. Тем не менее суть этой закономерности в дикой природе ясна: при недостатке пищи неограниченное воспроизведение угрожает жизни и родителей, и потомства. Модель ограничения калорийности питания отражает картину умеренного голода и усиления общего стрессового ответа организма. Когда голодные времена позади, животные вновь начинают нормально размножаться. Но если цель стрессового ответа заключается в том, чтобы сохранить животным жизнь до наступления лучших времен, мы действительно должны наблюдать обратную зависимость между выживаемостью и плодовитостью. Известны ли примеры менее экстремальных ситуаций?

Иногда в дикой природе можно наблюдать отбор долгожителей. В начале 1990-х гг. зоолог Стивен Аустад, работавший в Гарварде, изучал продолжительность жизни, старение и плодовитость виргинского опоссума – единственного сумчатого животного североамериканского континента. Опоссума считают одним из самых глупых животных; отношение размера головного мозга к общему размеру тела у него меньше, чем у большинства млекопитающих. Опоссумы являются легкой добычей для хищников. Их излюбленный способ защиты – притворяться мертвыми, со всеми печальными и предсказуемыми последствиями. В горах Виргинии опоссумы редко живут дольше 18 месяцев (более половины становятся добычей хищников, а те, кого не съедают, очень быстро стареют). Но благодаря невероятной плодовитости они до сих пор не вымерли и даже распространились. В среднем за один сезон самка приносит два приплода по 8 – 10 детенышей в каждом.

Аустад решил узнать, как изменяется продолжительность жизни и плодовитость опоссумов, если им не угрожают хищники. Подходящим местом для эксперимента оказался остров Сапело у берегов Джорджии, где опоссумы, по-видимому, живут уже на протяжении 4000 или 5000 лет. Условия эксперимента позволяют проверить теорию одноразовой сомы. В соответствии с теорией эволюции в среде, где нет хищников, опоссумы стареют медленнее. Животные с большей продолжительностью жизни дольше приносят потомство, и, следовательно, естественный отбор благоприятствует их выживанию по сравнению с короткоживущими особями. Однако существует два варианта развития событий, и это позволяет пролить свет на механизм старения. Если старение – просто результат накопления повреждений, замедление этого процесса должно увеличивать продолжительность жизни, но не влиять на плодовитость в более молодом возрасте. Напротив, если цена здоровой старости – снижение плодовитости, мы должны наблюдать иную картину: увеличение продолжительности жизни достигается за счет снижения плодовитости в ранние годы.

В эксперименте с опоссумами наблюдалась вторая ситуация. Аустад наблюдал за 70 опоссумами в горах Виргинии и на острове Сапело. Он подтвердил, что материковые опоссумы после 18 месяцев очень быстро старели, так что в их жизни был лишь один сезон размножения. Только 8% особей доживали до второго сезона размножения, и никто не доживал до третьего. В среднем самки приносили по восемь детенышей за один сезон. Напротив, островные животные старели значительно медленнее. Примерно половина самок доживала до второго сезона размножения, и 9% – до третьего. Биохимические параметры старения (образование перекрестных сшивок коллагена в хвосте

животных – тот же самый процесс, с которым связано появление морщин у нас на коже) показали, что островные животные стареют примерно в два раза медленнее своих материковых сородичей. Но важно, что в каждом помете островных животных было не восемь детенышей, а пять или шесть. Количество детенышей в первом и втором помете было одинаковым, и это означает, что плодовитость не снижается с возрастом, а *перераспределяется* в зависимости от продолжительности жизни.

Аналогичные наблюдения были сделаны и в отношении других животных, обитающих даже в менее изолированной среде. Например, продолжительность жизни и плодовитость рыбок гуппи (пресноводных южноамериканских рыбок, названных по имени священника Р. Дж. Л. Гуппи, который прислал первые образцы рыбок из Тринидада в Музей естественной истории в Лондоне) зависят от количества обитающих в водоеме хищников. При большом числе хищников и высоком уровне смертности наблюдаются быстрое старение и сжатый репродуктивный период. Рыбы, живущие дольше, отличаются сниженной плодовитостью (точнее говоря, более растянутым репродуктивным периодом). Такая же картина наблюдается и для некоторых птиц. Ларс Густавсон сообщал об обратной зависимости между размером выводка и продолжительностью жизни мухоловок на шведском острове Готланд. Птицам приходится расплачиваться за раннее наступление репродуктивного периода: самки, откладывающие больше яиц в начале жизни, позднее приносят меньший приплод по сравнению с теми, у которых первые кладки были небольшими.

Верно ли, что при угрозе выживанию животные начинают воспроизводиться быстрее? Такое явление было бы экологически эквивалентным более быстрой репликации бактерий в условиях облучения или, возможно, нашим собственным попыткам срочно найти полового партнера при прекращении опасности ядерной войны. Безусловно, есть данные в пользу справедливости теории одноразовой сомы, но считать ее окончательно доказанной пока нельзя. Можно ли имитировать эту связь в лабораторном эксперименте, не прибегая к помощи хищников или других факторов, укорачивающих продолжительность жизни?

Примером может служить один классический эксперимент. Даже в лабораторных условиях за увеличение продолжительности жизни плодовые мушки (дрозофилы) расплачиваются снижением плодовитости. Такой вывод сделал эволюционный биолог Майкл Роуз и его коллеги из Университета Калифорнии в Ирвине. Роуз предположил, что дрозофилы, которые быстрее других достигают половой зрелости, являются самыми плодовитыми и, следовательно, живут меньше остальных. Напротив, медленно взрослеющие насекомые менее плодовиты, но живут дольше. Для проверки этой гипотезы он поддерживал размножение двух популяций дрозофил. В первой популяции в каждом поколении Роуз собирал первые отложенные яйца и использовал их для выведения следующего поколения. Во второй популяции для выведения следующего поколения он каждый раз брал последнюю кладку. Оказалось, что за 10 поколений продолжительность жизни особей во второй популяции выросла более чем в два раза. Общее количество яиц, отложенных за всю жизнь самками из двух популяций, было примерно одинаковым, однако долгоживущие дрозофилы в отличие от короткоживущих дрозофил приносили меньше потомства в молодом возрасте и больше – в более позднем. Таким образом, даже при отсутствии хищников или каких-то других опасностей имеет место компромисс между продолжительностью жизни и плодовитостью, и за долгожительство приходится платить снижением плодовитости в молодом возрасте.

Может показаться, что компромисс между половым размножением и смертью является самым худшим исходом в худшем из миров. Непорочность в обмен на долгую жизнь? Неужели это подтверждает мрачное высказывание Аристотеля о том, что секс укорачивает жизнь? На самом деле все наоборот. Этот компромисс освобождает нас от догмы о том, что старение неизбежно. Занятия сексом напрямую не связаны с продолжительностью жизни, конечно, если они не противопоказаны по состоянию здоровья. Связь заключается в том, что ресурсы, которые наш вид за время эволюции направлял на воспроизведение, могли быть направлены на поддержание сохранности организма. За миллионы лет эволюции человека установилось равновесие, но теоретически это равновесие можно сдвигать. Всегда считалось, что мы извлекали максимум пользы из имевшихся ресурсов, отпущенных на теоретически вероятный период жизни в дикой природе. Но сегодня никакие из этих условий (ограниченность ресурсов, смерть от зубов хищника, инфекции, травмы) не соответствуют тому, что определяло жизнь наших самых древних предков.

При условии, что гипотеза одноразовой сомы справедлива, можно сделать два предсказания, основанные на перечисленных выше фактах. Во-первых, установившееся оптимальное значение продолжительности жизни можно сдвинуть путем изменения параметров. Изменения продолжительности жизни, о которых мы говорили, происходили на протяжении многих поколений. Если мы хотим увеличить продолжительность нашей собственной жизни за одно поколение, нужно пересмотреть условия договора – гены или биохимические механизмы, определяющие продолжительность жизни. Во-вторых, мы можем в полной мере воспользоваться долгой жизнью, не оставаясь бездетными. Природа предлагает нам иной путь – *отсрочить* половое созревание.

В следующих главах мы изучим условия этого компромисса и возможность внести в него какие-либо изменения. Однако сначала следует задуматься о нас самих. Можно ли доказать, что продолжительность жизни людей оптимальным образом связана с плодовитостью? Ведь из каждого правила существуют исключения, особенно в биологии. Не является ли исключением человек? Решить этот вопрос напрямую трудно, поскольку мы живем долго и для непосредственных измерений понадобятся десятилетия. Но наблюдения двух типов показывают, что мы не являемся исключением из общего правила.

Первое наблюдение заключается в том, что продолжительность жизни человека намного больше, чем всех других приматов. Плодовитость человекообразных обезьян практически не изменилась за время эволюции. Самки шимпанзе, горилл, орангутанов, как и женщины, рожают примерно одинаковое количество детенышей через каждые два или три года. Но при этом люди живут вдвое дольше, чем гориллы или шимпанзе. Объяснить это различие легко: долгожительство приматов куплено ценой отсроченного полового созревания – долгим периодом взросления. Люди живут вдвое дольше горилл, но период взросления у них длится на одну треть дольше.

Особенно наглядно эта тенденция проявляется в западном обществе. Женщины все позже и позже рожают первого ребенка. По данным Бюро информации по вопросам народонаселения США, лишь 10% европейских женщин рожают первого ребенка до достижения двадцатилетнего возраста, тогда как в развивающихся странах в целом этот показатель составляет около 33%, а в странах Западной Африки – 55%. Среди 15 млн молодых женщин, рожающих ребенка в возрасте от 15 до 19 лет, 13 млн проживают в наименее развитых странах. Пока еще рано говорить о том, идет ли в Европе активный

отбор долгожителей, но это вполне вероятно. Мне кажется, вклад данной тенденции окажется более весомым, чем предсказуемые достижения медицины.

Второе наблюдение вытекает из генеалогических изысканий Тома Кирквуда и эпидемиолога Руди Вестендорпа из Университета Лейдена в Голландии. Кирквуд и Вестендорп рассудили, что подробные летописи рождений, смертей и браков британской аристократии могут пролить свет на связь между плодовитостью и продолжительностью жизни. Даже с учетом общей исторической тенденции уменьшения размера семей и увеличения продолжительности жизни они обнаружили, что «в среднем наиболее долго жившие аристократы чаще сталкивались с проблемой бесплодия». Ученые пришли к выводу, что предрасположенность к сравнительно долгой жизни связана со сравнительно низкой плодовитостью.

Мне нравится, что идея одноразовой сомы вполне справедлива для человека. Это хорошая новость в том смысле, что устаревший и выполнивший свою функцию оптимум продолжительности жизни теоретически может быть сдвинут в соответствии с новыми целями и задачами – устранить беды старческого возраста. Гипотеза одноразовой сомы предполагает, что скорость старения определяется количеством ресурсов, отведенных на поддержание сохранности организма. Теперь нам следует рассмотреть вопрос, *почему* эти ресурсы по мере старения используются менее эффективно. Мы прекрасно чувствуем себя в молодости, когда наша сексуальная энергия высока, почему же потом наступает упадок?

В рамках гипотезы одноразовой сомы нет различий между механистическими теориями старения – теориями программированного или стохастического старения. Может быть, мы запрограммированы затрачивать максимум ресурсов на поддержание организма вплоть до достижения половой зрелости, но затем переключаем ресурсы на воспроизведение и начинаем дряхлеть? Этот процесс легко наблюдать по гормональным изменениям, контролирующим развитие, пубертатный период и климакс. Может быть, так же контролируется и процесс старения? Или,напротив, старение – вовсе не запрограммированный процесс, а постепенное накопление повреждений. Тогда почему мы не начинаем стареть прямо с детства? Почему мы не «чувствуем», что стареем, пока не достигнем среднего возраста? Обо всем этом мы поговорим в следующих главах.

Глава двенадцатая. Ешь или будешь жить вечно! Пища, половое размножение и продолжительность жизни

Немецкий биолог XIX в. Август Вейсман первым обратил внимание на различие между бессмертными зародышевыми клетками и смертными клетками тела. Он также первым задумался о проблеме старения в свете теории Дарвина. Вейсман считал, что в условиях ограничения ресурсов родители не должны конкурировать с потомством. Он утверждал, что старение – это способ очистить популяцию от уже ненужных особей и освободить место потомству, но не слишком быстро, чтобы не потерять социальные связи и опыт. Кроме того, смена особей в популяции имеет генетические преимущества. Дело в том, что генетически застывшая популяция – прекрасная мишень для патогенов и хищников. Ведь гораздо легче ограбить банк, если известны все привычки охраны. При смене поколений старые гены составляют новую комбинацию и

поэтому в меньшей степени чувствительны к атакам патогенов. Вейсман и его последователи считали, что старение – это адаптация, позволяющая использовать преимущества жизни в обществе и одновременно освобождать пространство для новых индивидов, тем самым поддерживая генетическую подвижность вида.

Большинство современных эволюционных биологов не признают доводы Вейсмана, поскольку он делал акцент на так называемый групповой отбор, а не на индивидуальный. Если старение запрограммировано таким же образом, как, скажем, эмбриональное развитие, пользу получает общество в целом, а не отдельный человек. При обсуждении полового размножения мы видели, что теория происхождения того или иного признака должна оперировать терминами индивидуального отбора. Но даже если групповой отбор не объясняет происхождение старения, возможно, он поддерживает уже возникший его механизм. Эта идея по-прежнему не покидает ученых и, вообще говоря, является концептуальной основой большинства теорий программируемого старения. Какие же факты подтверждают, что групповой отбор поддерживает программу старения?

Учитывая, что животные и растения имеют определенную продолжительность жизни, долгожительство, очевидно, записано на уровне генов. Но это не означает, что существует какая-то формальная генетическая программа, как не существует программы, определяющей, что автомобиль должен выйти из строя через 20 лет. Детали автомобиля изначально конструируют таким образом, чтобы они могли прослужить определенный срок, и тот факт, что они изнашиваются одновременно, не указывает на наличие какой-то скрытой программы. Рассказывают, что однажды Генри Форд посетил свалку старых автомобилей «Форд-TS» и поинтересовался, есть ли на этих машинах неизношенные детали. Ему ответили, что у всех машин исправна рулевая колонка. Тогда Форд велел ведущему инженеру переделать рулевые колонки – раз они не ломаются, вероятно, они обходятся фирме слишком дорого.

Естественный отбор действует аналогичным образом. Когда какой-то орган работает достаточно хорошо, так что его недостатки не оказывают негативного влияния на функционирование системы в целом, естественный отбор не имеет возможности исправить эти недостатки. Напротив, когда в некоторых случаях орган работает *лучше* , чем требуется, накопление случайных мутаций на протяжении нескольких поколений постепенно снизит эффективность его работы до допустимого уровня, на котором его будет поддерживать естественный отбор. По этой причине те животные, недавно (в эволюционном плане) адаптировавшиеся к жизни в постоянной темноте в пещерах или на дне океана, часто имеют рудиментарные глаза, которые уже не выполняют своей функции. Деградация до общего знаменателя вполне может объяснить наблюдаемое синхронное возрастное изнашивание органов и систем. Как заметил Джон Мейнард Смит, «синхронный коллапс не означает, что существует какой-то единый механизм старения».

Наиболее отчетливое впечатление о запрограммированном характере старения создается при изучении животных, развивающихся по сценарию «катастрофического старения». Самый известный пример – тихоокеанский лосось, но есть и другие, такие как бабочки-подёнки, сумчатые мыши *Antechinus* и осьминог *Octopus hummelincki* . Тихоокеанский лосось выводится в небольших пресноводных ручьях, откуда мигрирует в океан. Взрослые особи проделывают длиннейший путь, возвращаясь к месту своего рождения, где мечут большое

количество икры и спермы. После этого всего за несколько недель они стареют и умирают, а их разлагающиеся тела обогащают местную пищевую цепь – в конечном итоге благоприятствуя развитию их же потомства. Эти процессы направляются гормонами и способствуют развитию популяции (потомства в целом), а не отдельных особей (родителей). Разве это не пример группового отбора, приводящий к программированному старению, о котором говорил Вейсман? Данный процесс получил название *феноптоза* , или программированного разрушения фенотипа, по аналогии с *апоптозом* – программированной гибелью клетки.

Необходимо отметить, что даже в примере с лососем есть исключения из правила. Так, атлантический лосось мигрирует на более короткие расстояния и способен размножаться несколько сезонов; он не вписывается в сценарий «катастрофического старения». И мы ошибемся, если станем рассматривать ситуацию с тихоокеанским лососем как модель человеческого старения. Тем не менее мы не сможем полностью отказаться от идеи программированного старения, пока не объясним особенностей тихоокеанского лосося. Впрочем, за ответом далеко ходить не надо. Причина подобного поведения заключается в способе размножения: тихоокеанский лосось, подёнки, сумчатая мышь и *O. hummelincki* являются *семельпарными* организмами – они размножаются всего один раз в жизни. *Итеропарные* организмы, которые размножаются несколько раз, обычно стареют медленнее.

Вспомним о гипотезе одноразовой сомы и о компромиссе между половым размножением и выживанием. Если существо спаривается всего один раз и не выращивает свое потомство, его выживание после размножения никак не влияет на генетическое содержание следующих поколений. Все селективное давление реализуется в сжатые сроки в начале жизненного пути – во время репродуктивного периода. Чтобы понять, почему это важно, представьте себе, что какие-то особи спариваются интенсивнее остальных, возможно, поскольку производят чуть больше тестостерона или эстрогена. Результатом этих усилий является более многочисленное потомство, но цена – выживаемость родителей. Если бы такой родитель занимался воспитанием потомства, естественный отбор замечал бы разницу и противодействовал бы ей, но в случае семельпарного лосося, не имеющего контакта с потомством, слепой часовщик остается безразличным. В популяции начинают преобладать наиболее плодовитые короткоживущие лососи. Почти случайно отбор благоприятствует интенсивному выделению половых гормонов, что обеспечивает максимальную эффективность размножения. Если бы мы измеряли гормональные изменения в организме тихоокеанского лосося, мы, совершенно очевидно, наблюдали бы картину программируемого старения, однако, на самом деле, гормональные изменения почти наверняка вторичны по отношению к необходимости размножения. И не они запускают механизм старения. Таким образом, «катастрофическое старение» тихоокеанского лосося объясняется в рамках идеи одноразовой сомы: все ресурсы организма направляются на размножение при полном безразличии к генам, отвечающим за продолжительность жизни.

Такой же аргумент справедлив и для итеропарных организмов. В данном случае важным параметром является не единственная возможность спаривания, а репродуктивный возраст, ограниченный вероятностью смерти. Вспомните, что долгоживущие животные размножаются медленнее. Если они попадают в зубы хищнику, они оставляют менее многочисленное потомство. Поэтому в популяции тоже преобладают короткоживущие, способные к воспроизведению особи, а долгожители устраняются естественным отбором. Именно это происходит с животными, которые в наибольшей степени страдают от

нападений хищников, как опоссумы. Но, когда угроза нападения хищников ослабевает, отбор благоприятствует долгожителям – хотя бы по той причине, что чем меньше детенышей в помете, тем выше их шанс на выживание. В дикой природе организмы с низким уровнем смертности живут дольше, поскольку их не наказывают за медленное размножение. Такая ситуация наблюдается в случае островных опоссумов, а также птиц, летучих мышей, черепах, общественных насекомых и людей. Они живут долго, поскольку защищены от хищников способностью летать, твердым панцирем, социальной организацией или разумом.

Естественный отбор благоприятствует долгожительству еще и при условии, что родители обеспечивают выживание потомства. Если воспитание ребенка повышает его шансы на выживание, происходит отбор генов долгожительства. Это не подарок матери-природы, не проявление духа альтруизма, а действие механизма, противоположного механизму «катастрофического старения». В популяции особей с обычным распределением генов долгожительства родители, живущие дольше, обеспечивают большую поддержку своим детям, и эти дети с большей вероятностью доживут до взрослого возраста. Они, конечно же, унаследуют от родителей часть генов долгожительства, так что их собственные дети тоже получат от этого выгоду. Так происходит отбор долгоживущих особей (при условии, что фактор «случайной» смерти незначителен).

Том Кирквуд и Стивен Аустад утверждали, что климакс – одно из проявлений этого механизма. Для женщин старшего возраста равновесие между размножением и выживанием самопроизвольно смещается в сторону выживания. Пожилые женщины приносят больше пользы в биологическом плане за счет того, что выращивают, а не рожают детей. Беременность в пожилом возрасте сопряжена с высоким уровнем риска, тогда как долгая жизнь помогает вырастить детей или внуков – вот в чем смысл климакса. К мужчинам это не относится, они не рожают детей, не переживают климакс и в среднем умирают раньше. В эволюционном плане продолжительность жизни отцов не связана с количеством детей.

Во всех рассмотренных примерах преимущества длинной или короткой жизни определяются на индивидуальном уровне. Мы замкнули круг. Эта точка зрения полностью противоположна теории Вейсмана, о которой мы говорили в начале главы. Вейсман утверждал, что запрограммированное на индивидуальном уровне старение служит на благо вида в целом. На самом деле, даже «катастрофическое старение» гораздо лучше объясняется в терминах гипотезы одноразовой сомы и эгоистического индивидуального отбора: если жизнь коротка, организмы успевают передать больше собственных генов, если быстро размножаются. Затраты на размножение снижают вероятность выживания, поскольку подпитываются из того же источника. Поэтому продолжительность жизни и скорость размножения приходят к оптимальному равновесию. Если времени достаточно, отбор благоприятствует более долгоживущим организмам, особенно когда родители участвуют в воспитании потомства.

Во всех перечисленных случаях генетическое равновесие переустанавливается самопроизвольно за счет механизма отбора. Нет необходимости программировать старение, и нет никаких доказательств существования такой программы. Но даже безо всякой программы возрастные изменения, безусловно, записаны на генетическом уровне. К счастью, люди не следуют сценарию «катастрофического старения» после рождения детей, скорее, потихоньку «засыпают». Но если старение связано с генами, но не

запрограммировано, каков же его механизм?

Забавно, что аргумент Вейсмана отражен в самой теории естественного отбора. Выживание сильнейшего подразумевает гибель слабейшего. При высоком уровне смертности селективное давление быстро ослабевает. Если средняя продолжительность жизни составляет 20 лет и за это время репродуктивный цикл уже совершен, селективное давление, направленное на увеличение продолжительности жизни, скорее всего, невелико. Этот тезис высказали Дж. Б. С. Холдейн и Питер Медавар в 1940-х и 1950-х гг., а позднее его развивал американский эволюционный биолог Джордж К. Уильямс в теории *антагонистической плейотропии* (греческое слово «плейотропия» означает «множество эффектов»; в данном случае некоторые эффекты противоположные – антагонистические).

Пожалуй, самый яркий пример слабого селективного давления был описан Холдейном в 1942 г. Речь идет о болезни Хантингтона. Признаками этого серьезного генетического нарушения является прогрессирующая хорея (потеря контроля двигательной активности, сопровождающаяся импульсивными движениями) и деменция. Болезнь обычно развивается в среднем возрасте и начинается с легких подергиваний и спотыканий и заканчивается потерей способности ходить, говорить и размышлять. В Средние века людей со странной походкой и «не в своем уме» считали одержимыми злыми духами и нередко сжигали на кострах (помните знаменитый процесс над салемскими ведьмами в 1693 г.?). Несмотря на тяжесть симптомов, болезнь Хантингтона относится к числу наиболее распространенных генетических заболеваний – в среднем один случай на 15 тыс. человек. В некоторых регионах, например в деревнях по берегам озера Маракайбо в Венесуэле, болезнь поражает до 40% населения. Считается, что все эти люди являются потомками Марии Консепсьон, которая жила в начале XIX в. и имела 20 детей. Говорят, сейчас у нее уже около 16 тыс. потомков.

Болезнь связана с повреждением одного доминантного гена (гена хантингтина). Ген называют доминантным, если для проявления признака (болезни) достаточно лишь одной такой копии гена. Большинство генетических заболеваний рецессивны, то есть проявляются только тогда, когда у человека есть две копии «плохого» гена. Как мы обсуждали в главе 11, в диплоидных организмах негативный эффект «плохого» гена, доставшегося от одного родителя, часто сглаживается активностью нормального гена от другого родителя. Количество таких рецессивных признаков в популяции поддерживается на определенном уровне ввиду некоторых преимуществ, которые предоставляют «плохие» гены. Например, аномальный ген гемоглобина, являющийся причиной серповидно-клеточной анемии, в какой-то степени предохраняет от малярии и достаточно часто встречается в популяциях людей, живущих в малярийных районах, таких как Западная Африка. Ежегодно от серповидно-клеточной анемии умирают сотни тысяч детей, но носители единственной копии «плохого» гена редко страдают от серьезных проявлений анемии и защищены от малярии и ее последствий. Таким образом, распространенность гена серповидно-клеточной анемии определяется равновесием между преимуществами и недостатками. Кстати, Дж. Б. С. Холдейн первым предположил наличие связи между серповидно-клеточной анемией и малярией.

Однако при болезни Хантингтона ситуация совсем иная: болен даже обладатель единственного поврежденного гена. Отличие от серповидно-клеточной анемии еще и в том, как указывал Холдейн, что болезнь

развивается у людей в возрасте 35 – 40 лет. На протяжении большей части человеческой истории люди просто не доживали до такого возраста. Поэтому естественный отбор не устранил данную мутацию из человеческой популяции. Но что было бы, если бы какой-то вариант данного гена вызывал болезнь у десятилетних детей? Естественный отбор немедленно удалил бы эту мутацию, поскольку ее носители не могли бы воспроизводиться.

В этой связи о старении можно говорить как о результате позднего проявления патологических мутаций, накопленных на протяжении многих поколений, а не за время жизни одного человека. Каждый человек наследует этот генетический багаж от предыдущих поколений. Таким образом, старение – это заполнение «мусорной корзины для плохих генов». Теория антагонистической плейотропии развивает эту идею. Недостаток идеи «мусорной корзины» заключается в том, что не существует селективного давления, приводящего к накоплению негативных поздно проявляющихся мутаций – нет никакой движущей силы, способствующей дегенерации, кроме обычной тенденции к износу. Джордж К. Уильямс нашел одну причину, которая могла бы объяснить отбор генов с патологическими мутациями. Возможно, это плейотропные гены – их эффект неоднозначен. Мы ведь видели, что витамин С участвует во множестве клеточных процессов, так и эти гены могут в каких-то условиях оказывать положительное действие, а в каких-то – противоположное, отрицательное. Например, полезные антиоксидантные свойства витамина С в определенных условиях сочетаются с пагубными прооксидантными свойствами. Теория антагонистической плейотропии утверждает, что гены могут вызывать как «положительный», так и «отрицательный» эффект, а результатом является оптимальный компромисс между добром и злом.

Таким образом, в рамках этой теории считается, что «плохие» гены не просто сбрасываются в «мусорную корзину», а скорее что они оказывают полезное действие в молодости и вредное действие в более зрелые годы. Если преимущества перевешивают недостатки, такие гены отбираются в ходе эволюции. Как заметил Медовар, «даже сравнительно небольшие преимущества на ранних этапах жизни индивида могут перевешивать катастрофические недостатки на более поздних этапах». Вернемся к болезни Хантингтона. Некоторые исследования показывают, что мутации гена хантингтина в молодости действительно дают определенные преимущества, хотя механизм этого процесса неизвестен. Люди с мутантным геном, у которых заболевание развивается в зрелые годы, проявляют бóльшую заинтересованность в сексе, чем большинство других людей. Исследования, проведенные в Уэльсе, Канаде и Австралии, показывают, что люди с мутацией гена хантингтина отличаются повышенной фертильностью по сравнению с их здоровыми родственниками или с общей популяцией. Эффект очень слабый – на уровне 1%, и это подтверждает идею о том, что, когда дело касается плодовитости, даже очень слабые преимущества в молодости для естественного отбора перевешивают серьезные недостатки в более зрелые годы.

На протяжении многих лет гипотеза антагонистической плейотропии определяла развитие теории старения, и до сих пор она является одной из ведущих гипотез. В ней, безусловно, есть доля истины. Она не противоречит идее об одноразовой соме – обе идеи основаны на представлении о компромиссе, при котором генетические ресурсы организма направляются на воспроизводство в молодом возрасте в ущерб здоровью в более поздние годы. Однако сходство между этими гипотезами приводит к тому, что одну из них часто воспринимают как особый случай другой, что совершенно неверно.

Гипотеза одноразовой сомы предполагает наличие компромисса между успешностью воспроизведения и поддержанием сохранности организма. Чтобы дольше жить, нужно больше ресурсов направлять на поддержание сохранности организма и меньше – на размножение. Это, по сути, жизненный выбор, перераспределение ресурсов организма, на которое теоретически может влиять сам человек. Напротив, гипотеза антагонистической плейотропии основана на компромиссе между действием генов в молодом и более позднем возрасте, связанном с большей активностью в молодости и постепенным угасанием в старости.

Возможно, в этом компромиссе задействованы сотни или даже тысячи генов. Вот в чем заключается принципиальное различие между двумя гипотезами. Если старение – результат накопления сотен или тысяч отсроченных негативных воздействий, мы вряд ли можем повлиять на этот процесс. Изменение максимальной продолжительности жизни в таком случае потребовало бы изменения всего генотипа с неизвестными последствиями для нашего здоровья в молодости. По этой причине гипотеза антагонистической плейотропии негативным образом сказалась на развитии исследований. В частности, из нее следует, что все плохое, что может случиться, обязательно случится. «Плохие» гены вызывают болезнь, так что в старости мы обязательно заболеем.

Так ли это на самом деле? Действительно ли невозможно умереть в старости здоровым? Большинство людей считают, что это возможно, хотя бывает редко. Самые старые долгожители, перешагнувшие столетний рубеж, часто умирают от мышечной слабости, а не от какого-то конкретного заболевания. Это означает, что есть разница между старением и старческими заболеваниями, вызванными «поздно действующими генами». Может быть, гипотеза одноразовой сомы описывает процесс старения в целом, а гипотеза антагонистической плейотропии на генетическом уровне объясняет нашу подверженность старческим заболеваниям? Может быть. Мы поговорим об этом в главе 14.

Возможно, старение все же управляемо в большей степени, чем следует из гипотезы антагонистической плейотропии, что подтверждается изменчивостью продолжительности жизни организмов в дикой природе. Если для изменения продолжительности жизни требуется координированная мутация сотен или тысяч генов с отсроченным характером действия, любые изменения должны происходить за очень протяженные промежутки времени. Но мы видели, что продолжительность жизни опоссумов удвоилась менее чем за 5000 лет – один миг по эволюционной шкале времени. Люди стали жить вдвое дольше других высших приматов за несколько миллионов лет, да и сами приматы достаточно быстро стали жить долго по стандартам других млекопитающих. В лаборатории можно добиться удвоения времени жизни дрозофил всего за 10 поколений. Быстрота этих изменений показывает, что продолжительность жизни можно модулировать путем воздействия всего на несколько генов.

Эта идея подкрепляется экспериментальными данными. Уже известно некоторое количество так называемых *геронтогенов* , под влиянием которых продолжительность жизни простых животных, таких как нематоды, может удвоиться или даже утроиться. На первый взгляд может показаться, что эти гены оказывают совершенно разное действие, но при ближайшем рассмотрении выясняется, что все они связаны между собой общим фактором – кислородом.

Впервые о мутациях, вызывающих увеличение продолжительности жизни, в 1988 г. сообщили Дэвид Фридман и Том Джонсон, тогда работавшие в Университете Калифорнии в Ирвине. Мутантный ген *age-1* увеличивал

максимальную продолжительность жизни крошечной нематоды *Caenorhabditis elegans* длиной всего 1 мм от 22 до 46 суток. Мутантные нематоды были нормальными во всех отношениях, за исключением того, что их плодовитость снижалась на 75%. В 1993 г. Синтия Кеньон и ее группа в Университете Калифорнии в Сан-Франциско обнаружили, что мутация родственного гена *daf-2* почти втрое увеличивала продолжительность жизни *C. elegans* – до 60 суток, что эквивалентно человеческой жизни длиной в 300 лет. Выяснилось, что оба гена могли останавливать развитие *C. elegans* , превращая нематоду в долгоживущую и нечувствительную к стрессу форму, называемую спящей личинкой.

Теперь известно более 30 генов, участвующих в образовании спящей личинки[66]. Эта форма обычно появляется в экстремальных условиях, особенно при недостатке пищи и перенаселенности. Личинка переживает трудные времена в состоянии сна. Она запасает питательные вещества и не должна есть, а также окружает себя толстой пленкой, защищающей от внешних воздействий. Когда условия улучшаются, личинка «просыпается» и возвращается к той фазе жизни, в которой остановилось ее развитие. Время, проведенное в спящем состоянии, никак не влияет на продолжительность жизни взрослой формы. Если до погружения в сон нематоде оставалось прожить 10 дней, после пробуждения она проживет 10 дней. Можно сказать, что спящие личинки не стареют, хотя в реальности после 70 суток сна они редко оживают. У личинок есть два свойства, которые могли бы объяснить их долгожительство: пониженный метаболизм и повышенная устойчивость к стрессу. В частности, спящие личинки нечувствительны к окислительному стрессу, вызванному пероксидом водорода или высокой концентрацией кислорода.

Мутации генов, контролирующих образование спящих личинок, иногда нарушают формирование личинок даже в нормальных условиях. В других случаях нематоды оказываются неспособны перейти в спящее состояние в экстремальных условиях. Но самое удивительное и важное наблюдение заключается в том, что эффект долгожительства можно отделить от образования спящей формы. В определенных условиях мутации генов *age-1* и *daf-2* могут удвоить продолжительность жизни нормальной взрослой формы без погружения в фазу сна. Забавно, что одним из необходимых условий является нормальное функционирование третьего гена, называемого *daf-16.* Если *daf-16* мутирован и не может нормально работать, мутации *age-1* и *daf-2* не приводят к увеличению продолжительности жизни. Дело в том, что *age-1* и *daf-2* снижают продолжительность жизни, ингибируя действие гена *daf-16* .

Каким бы ни был механизм этого процесса, ясно одно: все эти гены взаимодействуют между собой регулируемым образом в зависимости от ситуации. Как заметила Синтия Кеньон в статье в журнале *Nature* ,

> «Долгожительство спящей личинки объясняется регуляцией механизма увеличения продолжительности жизни, который можно отделить от других аспектов образования спящей формы; понять механизм удлинения жизни можно путем изучения генов ***daf-2*** и ***daf-16*** ».

---

[66] Существуют и другие гены, увеличивающие продолжительность жизни *C. elegans* , такие как *clock* -гены, но они не связаны с образованием спящей личинки. Их влияние сравнительно слабое – они увеличивают продолжительность жизни примерно на 30 – 60%. Считается, что продукты *clock* -генов снижают скорость метаболизма, подавляя функцию митохондрий, и могут сокращать потребление калорий.

Что же делают эти гены? Ответ на этот вопрос позволяет объяснить многие наблюдения, обсуждавшиеся в этой и предыдущей главе. В конце 1990-х гг. Хейди Тиссенбаум, Гэри Равкан и их группа в Гарварде последовательно осуществили клонирование генов *age-1* , *daf-2* и *daf-16* . Эти гены кодируют белки, контролирующие клеточный ответ на действие гормонов. Каждый ген отвечает за одно звено в сигнальной цепи, а цепь эта следующая. Гормон связывается с мембранным рецептором, кодируемым геном *daf-2* . Рецептор активирует связанный с ним фермент, кодируемый *age-1* . Активированный рецептором фермент усиливает сигнал, катализируя производство большого количества вторичных посредников (мессенджеров) – как будто распространяет информацию. Вторичные мессенджеры поступают в ядро, где эта информация либо активирует, либо дезактивирует транскрипционные факторы (белки, которые связываются с ДНК и контролируют активность генов). Один из важнейших транскрипционных факторов кодируется геном *daf-16* . Связываясь с ДНК, этот транскрипционный фактор координирует клеточный ответ на гормональный сигнал, выбирая определенный набор генов для транскрипции.

Так осуществляется передача сигнала в клетке. Подробности данного процесса изучают (часто с неудовольствием) все будущие биохимики и клеточные биологи. Это стандартная коммуникационная система клетки, позволяющая усилить исходный сигнал и устранить «шум». Описание процесса напоминает описание работы телеграфа. В обоих случаях наибольший интерес представляет не путь передачи информации, а ее *содержание* .

Ответ можно получить путем подробного анализа самих генов. Последовательности этих генов примитивной нематоды имеют сходство с последовательностями аналогичных генов других организмов. Как мы обсуждали в главе 8, сходство последовательностей обычно говорит не только о единстве происхождения, но и о единстве функций. В данном случае сходство последовательностей генов *age* и *daf* выдает глубокое эволюционное родство, связывающее нематоду с дрозофилой, мышью и человеком. Гены *age* и *daf* этих организмов удивительным образом похожи на гены нематоды. В каждом случае они кодируют элементы сигнального пути, а сигнал подают гормоны небольшого семейства – семейства инсулина.

Инсулин входит в группу родственных гормонов, оказывающих серьезное влияние на метаболизм клетки. Функция гормонов в организмах разных видов различается, но в целом инсулин и родственные гормоны контролируют питание, размножение и продолжительность жизни. Инсулин стимулирует рост организма: в присутствии инсулина клетки тела быстро захватывают глюкозу и запасают в форме углевода гликогена. Усиливается синтез белков и жиров, что способствует увеличению массы тела. Останавливается расщепление гликогена и белков для получения энергии. По мере потребления глюкозы ее содержание в крови снижается. Противоположное действие оказывает глюкагон, который восстанавливает нормальный уровень глюкозы в крови. Можно сказать, что в плане развития инсулин символизирует изобилие. Присутствие глюкозы свидетельствует об обилии пищи: *сейчас* хороший момент для роста – завершай развитие, размножайся! Пользуйся случаем!

Если этот сигнал настойчиво повторяется, например при обилии глюкозы в пище, боевой клич подхватывают и другие гормоны семейства, действующие более длительное время. Высокий уровень глюкозы в крови стимулирует выработку гормона роста, который, в свою очередь, способствует синтезу

инсулиноподобных факторов роста (IGF). Эти молекулы по структуре и функции напоминают инсулин, но оказывают еще более сильное действие. Они стимулируют синтез новых белков, активизируют рост, деление и дифференциацию клеток. Важно, что IGF также модулируют действие половых гормонов, влияющих на половое созревание, менструальный цикл, овуляцию, имплантацию яйцеклетки и развитие зародыша. Мутация гена IGF-1 приводит к задержке развития первичных половых признаков.

Именно в этом может заключаться связь между плодовитостью и продолжительностью жизни, лежащая в основе гипотезы одноразовой сомы. При обилии еды происходит образование инсулина и IGF. Организм готовится к половому созреванию и размножению, не заботясь о продолжительности жизни. Вот он, момент выбора, контролируемый генетическим переключателем: размножение или долгая жизнь. Вполне вероятно, что у нематод этим переключателем является транскрипционный фактор, кодируемый геном *daf-16* .

В таком случае «механизм долгожительства» работает примерно следующим образом. При постоянно низком уровне глюкозы в крови уровень инсулина и IGF остается низким. Рецепторы в клеточной мембране, которые должны передавать сигнал, не работают. Распространяющие информацию вторичные мессенджеры молчат. В норме эти мессенджеры должны блокировать действие белка daf-16, но, когда их нет, daf-16 переключается и координирует транскрипцию ряда специфических генов, продукты которых обеспечивают нематоде долгую жизнь, позволяя дождаться лучших времен. Кроме того, белок daf-16 активирован при мутации гена *daf-2* , кодирующего мембранный рецептор инсулина. В этом случае сигнал инсулина не попадает в клетку, daf-16 переключается «на долгую жизнь», и организм ведет себя так, как будто инсулина нет: он становится *нечувствительным* к действию инсулина.

Таким образом, мутация *daf-2* делает червей нечувствительными к инсулину. Интересно, что такой же эффект наблюдается при сенсорной недостаточности[67]. Если нематода считает, что еды нет, она производит меньше инсулина и живет дольше, даже если вокруг изобилие еды и она питается! Таким образом, у червей долгожительство можно отделить от метаболизма с помощью силы мысли (или по крайней мере путем обмана).

Такое же влияние инсулин и IGF оказывают на продолжительность жизни дрозофил и мышей, так что старение червей, насекомых и млекопитающих, по-видимому, контролируется сходными сигналами. В 2001 г. Дэвид Кленси, Дэвид Джемс, Линда Партридж и их коллеги из Университетского колледжа Лондона в статье в журнале *Nature* описали мутантный штамм дрозофилы с такими же дефектами инсулинового сигнального пути, как у нематод с мутантным геном *daf-2* . Максимальная продолжительность жизни таких дрозофил на 50% больше, а устойчивость к стрессу выше, чем у нормальных насекомых. Интересно, что долгоживущие дрозофилы были карликами. Ученые провели параллель с карликовыми мышами, которые тоже дольше живут, нечувствительны к стрессу и практически наверняка лишены фактора IGF-1. По некоторым данным, у человека рост тоже связан с продолжительностью жизни: популяционные исследования показывают, что невысокие жилистые мужчины (человеческий эквивалент карликовой мыши) в среднем живут на 5 – 10 лет

---

[67] *C. elegans* воспринимает окружающий мир с помощью сенсорных клеток, расположенных в чувствительных органах на голове и хвосте. Сотрудники лаборатории Синтии Кеньон показали, что мутанты с дефектными сенсорными клетками неправильно воспринимают окружающий мир и живут дольше.

дольше, чем высокие и крупные. Комплекс Наполеона, по-видимому, включает в себя не только агрессивность, но также выносливость и увеличение продолжительности жизни. Так что не стоит расстраиваться по этому поводу.

Нечувствительность к инсулину обеспечивает долгожительство! Это немыслимое заключение подчеркивает сложность и неоднозначность науки. У человека нечувствительность к инсулину и IGF совсем не является положительным фактором. Такая ситуация приводит к развитию диабета II типа и метаболическим нарушениям. В странах Запада эта форма диабета становится эпидемией и, возможно, является важнейшей медицинской проблемой западного образа жизни. Люди с диабетом II типа не живут дольше, а напротив, подвержены более высокому риску инфаркта, инсульта, слепоты, почечной недостаточности, гангрены и ампутации конечностей. Средняя продолжительность жизни больных как минимум на 10 лет меньше, чем у населения в целом.

Такое расхождение показаний привело к тому, что многие исследователи считают неправомерным использовать нематод в качестве модели для изучения старения людей. Я полагаю, что они ошибаются. Безусловно, необходимо задумываться о применимости данных, полученных на животных моделях, для анализа состояния человека. Конечно, человек намного сложнее крохотной нематоды. Однако существуют веские основания утверждать, что в обоих случаях происходят сходные процессы, только приводят они к совершенно разным результатам.

Чтобы нащупать параллели между человеком и нематодой, нужно отвлечься от деталей и посмотреть на ситуацию в более общем плане. Нечувствительность к инсулину у человека, безусловно, влияет как на продолжительность жизни, так и на плодовитость. Подверженность диабету II типа имеет генетические основания. Распространенность этого состояния в человеческой популяции указывает на то, что соответствующие гены подвергались положительному отбору в нашем недавнем эволюционном прошлом. Эта идея подтверждается удивительно высоким показателем заболеваемости в определенных группах населения, например среди жителей острова Науру в Микронезии в Тихом океане или среди американских аборигенов из племени пима. Науру – удаленный от континентов атолл в Тихом океане с населением около 5000 человек – известен залежами фосфатов, которые привлекли внимание американских компаний в 1940-х гг. По мере роста благосостояния жители острова стали перенимать западный образ жизни: они импортируют практически все пищевые продукты и перешли на западный, энергетически богатый рацион питания. В 1950-х гг. ожирение и диабет II типа приняли характер эпидемии, хотя до этого фактически здесь не встречались. В конце 1980-х гг. диабетом болели более 50% взрослого населения острова. И дело заключается не только в переедании: распространенность диабета значительно выше среди микронезийцев, полинезийцев, коренных американцев и австралийцев, чем среди европейцев, даже при одинаковом питании и одинаковом образе жизни. У индейцев «бережливый генотип». Они генетически устроены так, что в сытые времена накапливают энергию, которая помогает им переживать длительные периоды голода или трудностей (отчасти это верно для всех нас, но значительно менее заметно в сельскохозяйственных сообществах, у которых на протяжении последних тысячелетий почти всегда была еда). «Бережливый генотип» полинезийцев и микронезийцев помогал им переживать длительные морские путешествия, но во времена изобилия такое генетическое строение работает против человека.

Одно из важнейших проявлений «бережливого генотипа» –

нечувствительность к инсулину. В норме инсулин стимулирует захват клетками глюкозы из крови и ее превращение в гликоген, белки и жиры и тем самым способствует размножению. Однако в голодные времена организм старается поддержать уровень глюкозы на нормальном уровне, чтобы не отключился мозг, энергетический метаболизм которого полностью зависит от глюкозы. Если состояние голода является нормой и лишь изредка прерывается периодами изобилия, нечувствительность к инсулину помогает поддерживать количество глюкозы в крови на нормальном уровне, поскольку предотвращает ее захват органами, которые могут использовать другие источники энергии. Снижение внутриклеточного содержания глюкозы замедляет скорость метаболизма, предотвращая излишний расход энергии. Устойчивость к инсулину не является полной. Какие-то функции инсулина остаются незатронутыми или даже усиливаются. В частности, продолжается запасание жиров. Это не патологический процесс, а четко отработанный ответ на вероятное развитие событий. Все эти изменения подготавливают организм к тяжелым временам и аналогичны тому, что происходит с нематодой перед вхождением в фазу спящей личинки.

Нечувствительность к инсулину у людей почти наверняка имеет и другие последствия, как и у нематоды, а именно, повышение сопротивляемости стрессу и долгожительство. В тех странах, где многие люди недоедают, дети часто рождаются с недостатком веса. Как и у других животных, малыши погибают чаще, чем крупные и сильные дети. Но среди детей с недостатком веса с наибольшей вероятностью выживают нечувствительные к инсулину. Как и у нематод, нечувствительность к инсулину сопряжена с нечувствительностью к стрессу в целом. Таким образом, такие дети с большей вероятностью доживают до взрослого возраста и передают свои гены потомству. Недостатком это становится только тогда, когда люди с «бережливым генотипом» переходят на богатую углеводами диету.

Нечувствительность к инсулину убеждает организм в том, что пища драгоценна, что мы голодаем, даже когда это не так (аналогия с сенсорной депривацией у нематод). И переключатель срабатывает так же – от размножения к долгожительству. Если человек с «бережливым генотипом» питается углеводами, уровень глюкозы в крови может контролироваться только путем дополнительного повышения уровня инсулина. В результате через несколько лет отказывает поджелудочная железа. Образуется меньше инсулина. А снижение секреции инсулина в сочетании с нечувствительностью к инсулину приводят к тому, что уровень глюкозы в крови уже не контролируется. Так развивается диабет II типа. Все ужасные осложнения заболевания вторичны по отношению к потере контроля над уровнем глюкозы и липидов.

У европейцев диабет II типа распространен в меньшей степени, чем у людей, чьи непосредственные предки были охотниками и собирателями. По-видимому, предки европейцев каким-то образом избежали самого строгого отбора «бережливого генотипа». Причины не до конца ясны, но могут быть связаны с развитием сельского хозяйства и особенно с производством молока. В молоке много лактозы – ценного источника глюкозы. Под действием фермента лактазы лактоза распадается с высвобождением глюкозы. Все младенцы, которых кормят грудным молоком, имеют лактазу, но часто во взрослом возрасте фермент перестает вырабатываться. Потеря фермента является причиной непереносимости лактозы; из-за этого многие люди не могут переваривать сыр и другие молочные продукты. Большинство европейцев и азиатов адаптировались к употреблению молока, поскольку издавна использовали молоко одомашненных коров, но другие народы, в том числе

американские аборигены и жители тихоокеанских островов, никогда не приручали молочный скот и в большинстве своем не переваривают лактозу. Таким образом, они лишены самого важного сельскохозяйственного источника сахара. Мы не знаем, свидетельствует ли способность переваривать лактозу об отсутствии «бережливого генотипа» у европейцев, но нам известно, что все группы населения, переваривающие лактозу, меньше подвержены диабету. Напротив, все группы населения с непереносимостью лактозы в значительной степени страдают от диабета.

Дело тут не в самой лактозе. Когда высокий уровень сахара в крови становится нормой, естественный отбор наказывает носителей «бережливого генотипа». Именно это и произошло с жителями Науру. Рацион питания и образ жизни этих людей не изменились с 1980-х гг., когда распространенность диабета достигла максимума, но теперь эти показатели начинают снижаться. Причина заключается в том, что генетическая нечувствительность к инсулину («бережливый генотип») сейчас наблюдается лишь у 9% молодых людей, что на две трети меньше, чем в конце 1980-х гг. Сокращение числа случаев диабета отражает работу естественного отбора: среди людей с диабетом показатели смертности превышали показатели рождаемости.

Таким образом, результатом нечувствительности к инсулину в современных условиях, когда мы не голодаем, является не долгожительство, а диабет. Однако механизм, противопоставляющий воспроизведение и продолжительность жизни, сохранился и у нематод, и у людей. Инсулин давит на генетический переключатель, который готовит организм к воспроизведению. Это позволяет объяснить частое возникновение проблемы бесплодия у диабетиков: диабет – слабая попытка организма выжить путем подавления размножения. Нечувствительность к инсулину заставляет организм запасать пищу и приготовиться к выживанию в тяжелые времена. Адаптация к тяжелым временам включает в себя устойчивость к стрессу и подавление метаболизма на уровне отдельных клеток, другими словами, перераспределение энергии, сопровождающееся сном и увеличением массы тела, как у нематод. Однако, в отличие от нематод, переходящих в состояние спящей личинки, люди просто продолжают есть. Тем не менее изучение диабета у человека и генетический анализ нематод указывают на центральную роль метаболических изменений и стрессовых реакций в процессах старения. Вот так мы с вами подошли к теме многолетних эмпирических исследований связи между кислородом и скоростью жизни. В следующей главе мы поговорим о том, почему быстрый метаболизм в сочетании с низкой устойчивостью к стрессу укорачивают жизнь, а медленный метаболизм и высокая устойчивость к стрессу оказывают обратное действие. Мы также рассмотрим возможности сочетания быстрого метаболизма и высокой устойчивости к стрессу.

Глава тринадцатая. Изобретение полов. Скорость жизни и система двух полов

Знаменитый биолог Раймонд Перл из Университета Джона Хопкинса в значительной степени повлиял на развитие биологии начала XX в. Этот очень высокий, надменный и яркий человек заметно выделялся среди своих коллег. Он написал более 700 научных статей и 17 книг, не говоря о многочисленных газетных публикациях. Он был одним из отцов-основателей биометрии

(статистических методов в биологии и медицине), но сегодня его прежде всего вспоминают в связи с теорией старения, которую он назвал «теорией скорости жизни». Он изучал влияние температуры на развитие дрозофил: чем выше температура, тем меньше живут дрозофилы. Связь между температурой и продолжительностью жизни напоминает связь между температурой и скоростью химической реакции. Это говорит о том, что метаболические реакции тоже ускоряются при увеличении температуры. Повышение температуры окружающей среды от 18 до 23 °С вдвое снижало продолжительность жизни дрозофил и вдвое увеличивало скорость их метаболизма, так что в единицу времени они потребляли вдвое больше кислорода. Перл обратил внимание, что малая продолжительность жизни трясущихся мутантных дрозофил тоже связана с высокой скоростью метаболизма. Его вывод был таков: будешь жить быстро – умрешь молодым. Эту идею он изложил в статье «Почему ленивые люди живут дольше», опубликованной в газете *Baltimore Sun* в 1927 г.

Теория Перла основана на эмпирическом наблюдении, заключающемся в том, что длительность жизни животных определяется фиксированным числом сердцебиений. Измерив частоту сердечных сокращений мыши и умножив ее на продолжительность жизни мыши, можно получить значение, которое примерно одинаково для большинства млекопитающих, будь то лошадь, корова, кошка, собака или морская свинка. То же самое относится к таким показателям, как общий объем прокачиваемой крови, количество сжигаемой глюкозы или общая масса синтезированных белков. Все эти показатели связаны со скоростью метаболизма, которую принято измерять в единицах количества кислорода, потребляемого за один час. Обычно чем меньше размер животного, тем выше скорость метаболизма, что объясняется необходимостью поддерживать постоянную температуру тела. Сопоставляя скорость метаболизма и продолжительность жизни разных животных, можно получить удивительную зависимость. Максимальная продолжительность жизни лошади составляет 35 лет при скорости основного метаболизма 0,2 л кислорода на килограмм массы тела в час. За всю жизнь лошадь потребляет около 60 тыс. л кислорода на килограмм массы. Белка живет не более семи лет при скорости метаболизма около 1 л кислорода на килограмм в час. За всю жизнь она тоже потребляет около 60 тыс. л кислорода на килограмм. Это соотношение соблюдается практически для всех видов животных. Коэффициент корреляции данной зависимости называют *энергетическим потенциалом продолжительности жизни* (LEP, от lifetime energy potential).

Сначала об этом потенциале рассуждали в терминах скоростей химических реакций. Но потом была выявлена связь между скоростью метаболизма и скоростью образования свободных радикалов. Дело в том, что какая-то часть кислорода (несколько процентов), расходуемого на метаболические нужды клетки, покидает митохондрии в форме супероксидных радикалов (см. главу 6). За всю жизнь в результате постоянной утечки выделяется весьма значительное количество супероксидных радикалов, возможно, до 2000 л/кг. Если фиксированная доля вдыхаемого кислорода превращается в свободные радикалы, значит, чем выше потребление кислорода, тем больше свободных радикалов образуется в организме. Таким образом, мелкие животные, которые живут быстро и умирают молодыми, теоретически производят больше свободных радикалов. По-видимому, это общее правило. Среди широкого спектра млекопитающих существует строгая обратная зависимость между скоростью образования свободных радикалов и продолжительностью жизни:

чем больше радикалов, тем короче жизнь[68].

Впервые о возможной связи между свободными радикалами и старением в 1956 г. заявил молодой химик Денам Харман из Калифорнийского университета в Беркли. До обучения биологии в Стэнфорде Харман семь лет проработал в компании *Shell Oil* , где изучал химические свойства свободных радикалов. Он быстро понял, что аналогичные процессы могут происходить и в биологических системах. Еще в 1956 г. он настолько четко выразил свою идею, что его формулировка актуальна до сих пор:

> «Старение и связанные с ним дегенеративные процессы в целом могут быть вызваны разрушительным влиянием свободных радикалов на содержимое клетки и соединительные ткани. Вероятно, свободные радикалы в основном выделяются в результате реакций с участием молекулярного кислорода, катализируемых в клетке окислительными ферментами, и в соединительных тканях под действием следовых количеств таких металлов, как железо, кобальт и марганец».

Более 50 лет ученые занимаются анализом повреждений клеточных мембран, белков и ДНК под действием свободных радикалов. Никто не сомневается, что свободные радикалы образуются и что наносимые ими повреждения пропорциональны скорости их выделения. Проблема в том, что изначально свободнорадикальная теория старения не учитывала причинно-следственных связей. В быстро стареющих организмах образуется больше свободных радикалов, но означает ли это, что свободные радикалы вызывают старение, являются продуктами старения или представляют собой посторонний фактор, не имеющий прямого отношения к старению? Наилучший способ проверки причинно-следственной связи состоит в изменении параметров, например в увеличении продолжительности жизни с помощью антиоксидантов. Первые эксперименты Хартмана показали, что антиоксиданты могут замедлять старение мышей, но последующие работы этого не подтвердили[69]. Как мы обсуждали в главе 9, пока мы не уверены в том, что пищевые добавки антиоксидантов могут увеличивать продолжительность жизни. А вот сбалансированная диета, по-видимому, корректирует недостаточность витаминов, которая может сократить жизнь. Все эти наблюдения заставили многих исследователей отказаться от идеи о важной роли свободных радикалов в организме.

Однако теория скорости жизни имеет недостаток более общего плана: она не является универсальной даже для теплокровных позвоночных животных. Вот почему выше я говорил о «большинстве млекопитающих». Птицы и летучие мыши меньше подвержены нападениям хищников, поскольку умеют летать, и их

---

[68] К свободным радикалам в данном случае я отношу и такие молекулы, как пероксид водорода, хотя, строго говоря, он не является радикалом (см. главу 6).

[69] В эксперименте Хартмана мыши из контрольной группы (не получавшие дополнительных антиоксидантов) жили недостаточно долго. Возможно, они умирали раньше срока из-за недостатка антиоксидантов в стандартном рационе питания, и Хартман просто ввел в расчеты поправку. Это действительно вполне вероятно, поскольку мы до сих пор не знаем, каков *оптимальный* пищевой рацион большинства животных в дикой природе и в неволе.

продолжительность жизни и скорость метаболизма не укладываются в общую корреляцию. Летучие мыши живут до 20 лет, хотя их скорость метаболизма сравнима с таковой у обычных мышей, живущих не более четырех лет. Скорость метаболизма голубей сравнима с таковой у крыс, но живут они 35 лет – в десять раз дольше несчастных крыс. Самый удивительный пример – колибри. Частота сердечных сокращений у этих птиц составляет от 300 до 1000 ударов в минуту, и, чтобы не впасть в кому от голода, они вынуждены облетать тысячи цветов за день. При таком метаболизме «по правилам» они должны жить год или два, а они живут до десяти лет и более, потребляя за все это время 500 тыс. л кислорода на килограмм массы тела. В целом, если мы умножим объем потребляемого птицами кислорода на их продолжительность жизни, мы придем к выводу, что они подвергаются в десять раз более интенсивному воздействию свободных радикалов, чем короткоживущие млекопитающие, такие как крысы, и в два раза более интенсивному, чем человек. Тот факт, что птицы живут долго при такой высокой скорости метаболизма, часто считают доказательством несостоятельности теории скорости жизни. Однако это суждение справедливо только в том случае, если мы соглашаемся, что всем живым существам отпущено фиксированное число сердцебиений. На самом деле, исключения только подтверждают правило – или хотя бы его модифицированную версию.

Птицы – идеальный объект для проверки гипотезы о связи продолжительности жизни с выделением свободных радикалов, а не с какими-то другими аспектами метаболизма. Если продолжительность жизни связана с метаболизмом в целом, следует ожидать, что скорость образования свободных радикалов различна при разной скорости метаболизма, что мы и наблюдаем в случае большинства млекопитающих. Но если свободные радикалы вызывают старение, а птицы, как мы знаем, расходуют очень много кислорода, это означает, что у птиц есть очень эффективный механизм блокировки выделения свободных радикалов. Другими словами, если свободнорадикальная теория старения справедлива, птицы должны производить меньше свободных радикалов, чем млекопитающие, хотя поглощают гораздо больше кислорода.

Густаво Барха из Университета Комплутенсе в Мадриде занимался этим вопросом на протяжении 1990-х гг., постепенно совершенствуя методы измерения пероксида водорода, выделяющегося из митохондрий птиц и млекопитающих, а также анализируя повреждения митохондриальной и ядерной ДНК. Он обнаружил, что изолированные митохондрии голубей потребляют в три раза больше кислорода, чем митохондрии крыс, выделенные из эквивалентных тканей. Но несмотря на активное поглощение кислорода, митохондрии голубей выделяют в три раза меньше пероксида водорода. Барха заключил, что доля кислорода, превращающегося в свободные радикалы, в организме голубей в 10 раз ниже, чем в организме крысы, что объясняет почти десятикратное различие в продолжительности жизни этих животных. Он получил аналогичные данные для мышей, канареек и длиннохвостых попугаев. Если это не формальное доказательство, значит, невероятное совпадение (рис. 11).

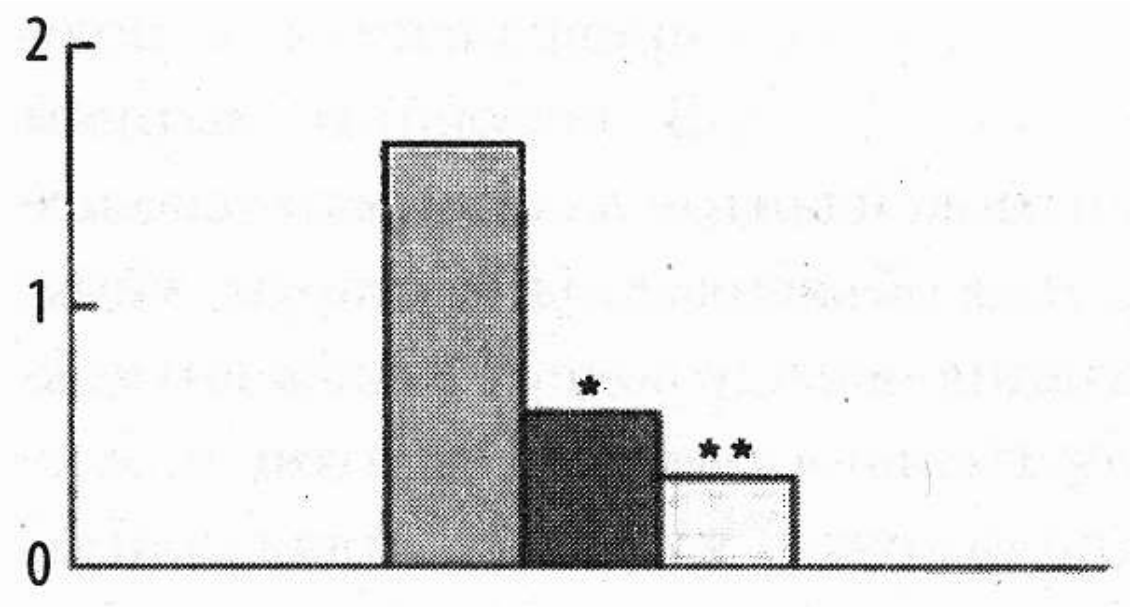


Рис. 11. **Выделение пероксида водорода из митохондрий сердечной мышцы мыши (левый столбик; максимальная продолжительность жизни 3,5 года), длиннохвостого попугая (центральный столбик; максимальная продолжительность жизни 21 год) и канарейки (правый столбик; максимальная продолжительность жизни 24 года). Выделение свободных радикалов у птиц происходит гораздо менее интенсивно, чем у млекопитающих такого же размера. Звездочки обозначают статистически значимые различия между группами ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). Мышь, попугай и канарейка имеют примерно одинаковый размер и одинаковую скорость метаболизма в покое. Аналогичная зависимость обнаружена для голубей и крыс. Митохондриальная теория старения предсказывает, что утечка свободных радикалов должна быть слабее в организме летучих мышей, чем в организме мышей (которые имеют такую же скорость метаболизма, но живут в пять раз меньше), но пока мы этого не знаем. Рисунок (с модификациями) приводится с разрешения Густаво Барха и Нью-Йоркской академии наук**

Почему митохондрии птиц столь совершенны? Возможно, способность летать требует высочайшей эффективности энергетического метаболизма, вне зависимости от продолжительности жизни (необходимое для полета отношение силы мышц к массе тела требует эффективного энергетического метаболизма). Млекопитающие в этом смысле остались далеко позади. Барха обнаружил, что митохондрии птиц лучше удерживают кислород и почти не выделяют свободных радикалов, так что практически весь потребленный кислород превращается в воду. В результате птицам требуется меньше антиоксидантов для поимки ускользнувших радикалов. Это объясняет одну старую загадку – плохую корреляцию между содержанием антиоксидантов и продолжительностью жизни птиц и млекопитающих. Предположение, что птицам для долгой жизни требуется больше антиоксидантов, оказалось неверным, поскольку их митохондрии выделяют гораздо меньше свободных радикалов. С антропоцентрической точки зрения это настоящий удар: гораздо труднее заменить «протекающие» митохондрии, чем принимать «правильные» антиоксиданты. Но есть в этом и позитивная сторона. Даже если пример птиц

нам не подходит, эксперименты Бархи подтверждают гипотезу, что свободные радикалы укорачивают жизнь. Мы не можем брать пример с птиц, но, возможно, можем бороться со свободными радикалами?

Мы видели, что продолжительность жизни нематоды можно увеличить. И не нужно отбирать наиболее эффективные митохондрии на протяжении нескольких поколений: следует активировать всего несколько контролирующих генов, таких как *daf-16* , которые, в свою очередь, контролируют экспрессию многих вспомогательных генов. Многие из них еще не идентифицированы, однако хорошим навигатором на этом пути является устойчивость к стрессу. Не дожидаясь систематической идентификации всех генов, контролируемых геном *daf-16* , некоторые исследователи занялись измерением уровня экспрессии известных стрессовых белков (так полиция проверяет уже известных преступников до подробного осмотра места преступления). Например, можно предположить, что при стрессе нематоды синтезируют больше супероксиддисмутазы (СОР). И это справедливо: в 1999 г. группа японских ученых сообщила об обнаружении долгоживущих мутантных нематод, вырабатывающих значительно больше митохондриальной СОД (см. главу 10), чем нормальные взрослые черви. Мутации гена *daf-16* блокировали выработку СОД, следовательно, ген митохондриальной СОД относится к числу генов, контролируемых геном *daf-16* .Аналогичным образом, в 2001 г. группа ученых из Университета Манчестера сообщала, что у устойчивых к стрессу нематод экспрессия металлотинеина (еще одного индуцируемого стрессом белка, о котором мы упоминали в главе 10) в семь раз превышает нормальный уровень экспрессии.

Это дает основания предположить, что повышение устойчивости к окислительному стрессу служит общим механизмом замедления старения у всех животных, хотя это не всегда проявляется так очевидно, как у нематод. Я хочу выделить три группы взаимосвязанных факторов: во-первых, СОД и каталаза, во-вторых, ферменты репарации ДНК, в-третьих, ограничение калорийности питания.

В 1994 г. Уильям Орр и Раджиндер Сохал из Южного методистского университета Далласа опубликовали в журнале *Science* первые прямые доказательства замедления старения при повышении уровня антиоксидантов в организме. Генно-инженерным путем они создали трансгенных дрозофил, способных синтезировать больше СОД и каталазы. Продолжительность жизни этих дрозофил была примерно на треть больше нормы. Важно заметить, что по отдельности эти ферменты не оказывали никакого влияния на продолжительность жизни: они работали только сообща, и их синтез был координирован. В результате совместного действия ферментов увеличивалась как средняя, так и максимальная продолжительность жизни насекомых, что связывали с их меньшей чувствительностью к ионизирующему излучению и менее выраженному окислительному повреждению ДНК и белков. Кроме того, трансгенные дрозофилы были более активными в пожилом возрасте, что связано примерно с 30%-ным повышением их энергетического потенциала продолжительности жизни (LEP; что эквивалентно увеличению числа сердцебиений за время жизни). Таким образом, повышение уровня СОД и каталазы не просто связано со снижением «скорости жизни»: трансгенные дрозофилы жили с той же скоростью, что и нормальные дрозофилы, но дольше. Более поздние исследования с применением новых генно-инженерных

технологий позволили увеличить продолжительность жизни дрозофил на 50%[70].

Необходимость совместного действия СОД и каталазы связана со сложной структурой сети антиоксидантов; конечно же, СОД и каталаза работают не в одиночестве. Устойчивость к стрессу является результатом действия многофакторной системы, включающей в себя эффективный оборот белков и репарацию ДНК – наш второй фактор.

Важнейшую роль репарации ДНК в клетках человека можно проиллюстрировать на примере болезни, при которой эта система не работает. Синдром Вернера – редкое генетическое заболевание, в результате его люди очень быстро стареют. Рано седеют волосы, проявляются другие симптомы старения, включая катаракту, атрофию мышц, уменьшение костной массы, диабет, атеросклероз и рак. Больные обычно умирают в возрасте около 40 лет от сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Изучая этот неизлечимый синдром, ученые надеялись больше узнать о процессе старения в целом и помочь всему человечеству. Но спектр симптомов заболевания не является полным отражением нормального старения, так что в конечном итоге ученые сочли синдром Вернера «карикатурой на старение». Однако в 1997 г. было сделано важное открытие – выделен ген, ответственный за развитие синдрома. Этот ген кодирует необычный бифункциональный фермент: одна активность фермента связана с раскручиванием спирали ДНК (геликазная активность), а другая – с вырезанием и заменой неправильных оснований ДНК (экзонуклеазная активность). Таким образом, фермент отвечает за исправление ошибок в ДНК, возникающих в процессе репликации и рекомбинации или в результате спонтанных мутаций, многие из которых возникают под действием свободных радикалов кислорода.

У большинства больных с синдромом Вернера обнаружена мутация геликазной части фермента, поэтому в их клетках невозможна нормальная репарация ДНК. Среди прочего, эта мутация повышает чувствительность клеток к ультрафиолетовому излучению, повреждающему ДНК. Это состояние кардинальным образом отличается от состояния устойчивости к стрессу, которое характеризуется способностью переносить более высокие дозы ультрафиолетового излучения. Таким образом, можно предположить, что ферменты репарации ДНК относятся к числу ферментов, синтез которых усиливается в долгоживущих мутантных организмах, таких как нематоды с мутантным геном *daf-2* . Хотя это не показано напрямую, мы знаем, что устойчивость к стрессу и долгожительство связаны с более эффективной системой репарации ДНК. Выращивая в культуре клетки животных с разной продолжительностью жизни и облучая их ультрафиолетовым светом или подвергая какому-то другому стрессовому воздействию (например, обработке пероксидом водорода), можно измерить эффективность репарации ДНК. Обычно такие исследования демонстрируют положительную корреляцию между максимальной продолжительностью жизни клеток и их способностью исправлять ошибки в ДНК.

Эти два примера подтверждают, что продолжительность жизни зависит от

---

[70] Во всех этих исследованиях увеличивали концентрацию *цитозольной* , а не митохондриальной формы СОД. И это важно. Митохондриальная форма СОД защищает от супероксидных радикалов как митохондрии, так и окружающий их цитозоль, поскольку бóльшая часть супероксидных радикалов выходит за пределы митохондрий. А цитозольная форма обеспечивает только частичную защиту цитоплазмы. Насколько мне известно, трансгенные дрозофилы с повышенным уровнем экспрессии митохондриальной СОД *и* каталазы еще не созданы. Думаю, продолжительность их жизни будет еще больше.

устойчивости к стрессу, которая (как минимум отчасти) связана с уровнем экспрессии индуцируемых стрессом белков, таких как СОД, каталаза, металлотионеин и ферменты репарации ДНК. На примере переключателя *daf-16* показано, что в организме примитивных животных экспрессия этих генов регулируется. Влияние третьего фактора, заключающегося в ограничении калорийности питания, показывает, что даже в организме сложных животных реакция на стресс может регулироваться сравнительно простыми переключателями. Однако эти реакции могут отличаться от реакций в примитивных организмах.

Мы только начинаем понимать, какие механизмы связывают ограничение потребления калорий с продолжительностью жизни. Речь идет об общем количестве калорий, а не об употреблении каких-то определенных продуктов, таких как жиры или углеводы. Низкокалорийная диета подразумевает снижение потребления калорий на 30 – 40% при сохранении сбалансированного потребления разных продуктов. Таким образом, это не то же самое, что недостаточность питания или голод (под которыми обычно понимают снижение калорийности рациона питания на 50 или 60%).

Впервые о влиянии ограничения калорийности питания заговорили в 1930-х гг., и с самого начала эти результаты интерпретировали в рамках теории «скорости жизни»: если меньше есть, снижается скорость метаболизма и потребление кислорода. В таком ключе ограничение калорийности питания казалось делом бессмысленным, хотя продолжительность жизни практически всех животных возрастала на 30 или 50%. Кто захочет жить в полтора раза дольше, если за это нужно платить не только серьезным ограничением рациона питания, но и двукратным снижением уровня жизненной энергии? Даже самый ленивый человек, возможно, предпочтет быть энергичнее и умереть молодым. Но оказалось, что ограничение калорийности питания сказывается гораздо более интересным образом. Для начала, оно совсем не обязательно вызывает снижение скорости метаболизма. Скорость метаболизма, измеренная как потребление кислорода на килограмм *мышечной массы* , даже возрастает. Таким образом, ограничение калорийности питания может повышать энергетический потенциал продолжительности жизни – организм получает право на дополнительное число сердцебиений. В экспериментах с самцами крыс увеличение продолжительности жизни достигало 50%. Эффект ограничения калорийности питания опосредован согласованными изменениями экспрессии генов. И преимущества для организма весьма существенны. У всех изученных до сих пор животных ограничение калорийности питания замедляет старение, а не только отдаляет наступление смерти. Для грызунов это справедливо в отношении как минимум 80% из 300 симптомов старения, включая физическую активность, поведение, обучение, иммунные реакции, активность ферментов, экспрессию генов, гормональный статус, синтез белков и переносимость глюкозы.

Суммарный эффект ограничения калорийности питания заключается в повышении сопротивляемости стрессу. Снижается уровень глюкозы в крови, что приводит к уменьшению уровня инсулина. Метаболизм переключается от размножения на сохранение здоровья организма. Снижается чувствительность к окислительному стрессу, особенно в тканях с наиболее активным метаболизмом, таких как головной мозг, сердце и скелетные мышцы. Пока мы точно не знаем, как все это происходит. Еще ничего не известно о согласованных изменениях антиоксидантных ферментов. Можно предположить, что имеет место активация ряда генов, ответственных за устойчивость к стрессу, включая гены СОД, каталазы, металлотионеина и ферментов репарации ДНК, но это не совсем

так[71]. Казалось бы, какая разница, если такое изменение образа жизни благотворно скажется на состоянии человека. Но выводы делать рано. Любые прямые испытания будут длиться несколько десятилетий.

В 1987 г. Национальный институт старения в Балтиморе (Мэриленд) и Центр по изучению приматов в Мэдисоне (Висконсин) начали два типа испытаний на приматах, в которых было задействовано 200 макак резус и беличьих обезьян. В 2001 г. группа ученых из Висконсина под руководством Ричарда Вейндруха опубликовала предварительный отчет о влиянии низкокалорийного питания на экспрессию генов в организме макак резус. Ученые определяли, какие из 7000 анализируемых генов были включены, а какие выключены у животных, находящихся на низкокалорийной диете, по сравнению с нормально питавшимися животными того же возраста. Выводы оказались неожиданными и интригующими. Как и ожидалось, устойчивость к стрессу в группе животных с ограничением калорийности питания возрастала, но никаких заметных различий в уровне синтеза индуцируемых стрессом белков в двух группах животных обнаружено не было. Однако ограничение калорийности питания приводило к трем выраженным эффектам. Во-первых, усиливалась внутренняя структура клеток: скорость синтеза практически всех структурных белков увеличивалась более чем вдвое. Во-вторых, ослабевал синтез белков, вызывающих воспаление, таких как фактор некроза опухолей (ФНО-α) и фермент NO-синтаза. В-третьих, замедлялся синтез белков дыхательной цепи, особенно цитохрома *c* (в 23 раза по отношению к норме!). Этот последний эффект соответствовал снижению скорости метаболизма: живи медленно – умрешь старым[72].

Изменение экспрессии генов обезьян, находящихся на низкокалорийной диете, по-видимому, не направлено на преодоление стресса. Экспрессия индуцируемых стрессом белков у них скорее ослабевает, чем усиливается. Объяснить это можно следующим образом. Человек живет примерно вдвое дольше шимпанзе, которые, в свою очередь, живут дольше макак резус. Механизм нашего долгожительства, по всей видимости, связан с более эффективной сопротивляемостью стрессу. Как мы увидим в следующей главе, при возрастных заболеваниях тоже происходят стрессовые реакции, часто связанные с теми же генами и их продуктами. Например, с возрастом у макак резус активируется синтез как минимум 18 стрессовых белков, включая

---

[71] Хотя ограничение калорий не вызывает стрессового ответа у крыс, экспериментальные животные демонстрируют более эффективные стрессовые реакции на нагрузку на сердце (крыс на короткое время подвергали воздействию высокой температуры), чем нормально стареющие крысы. Другими словами, при нормальном старении стрессовые реакции на утечку свободных радикалов из митохондрий притупляют острый ответ на внезапный стресс (такой как тепловой шок), тогда как ограничение калорийности питания ослабляет хронический стрессовый ответ и усиливает ответ на внезапный стресс.

[72] Существует и другая возможность. Высвобождение цитохрома *c* из митохондрий запускает программированную клеточную смерть – апоптоз. Можно себе представить, что снижение уровня цитохрома *c* в клетках уменьшает количество клеток, погибающих от апоптоза в стареющих органах. В результате функция органов реализуется дольше. Это исключительно предположение, но, я думаю, Ричард Вейндрух рассмотрит эту возможность. (Результаты, полученные учеными из Национального института старения, оказались несколько иными. Продолжительность жизни животных в двух группах была одинаковой, но животные, потреблявшие меньше калорий, меньше болели (см. *Mattison J. A.* et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study // Nature. 2012. № 489. P. 318 – 321). – *Примеч. пер.*)

металлотионеин и различные ферменты, участвующие в репарации ДНК. Если только низкокалорийную диету не вводить с самых ранних лет жизни, трудно понять, как наложение одного стрессового ответа на другой может дополнительно продлить нашу жизнь. Однако в эксперименте с макаками резус изменение экспрессии генов, связанное с переходом на низкокалорийную диету в середине жизни, по-видимому, снижает метаболический стресс в организме. Другими словами, важным параметром является не устойчивость к стрессу как таковая, а степень стресса. Она может быть понижена путем усовершенствования стрессового ответа или посредством ослабления стресса.

Пришло время остановиться и подвести некоторые итоги. Гипотеза одноразовой сомы гласит, что продолжительность жизни определяется равновесием между ресурсами организма, направленными на размножение и на поддержание сохранности организма. Поддержание сохранности организма реализуется двумя путями – прежде всего за счет предотвращения повреждений, а также путем исправления повреждений. Эффективность предотвращения повреждений в значительной степени зависит от скорости образования и удаления свободных радикалов. Эффективность репарации обусловлена скоростью обновления поврежденных молекул ДНК, мембран и белков. Система репарации работает эффективно, если сама не подверглась повреждениям. Свободные радикалы действуют на любые молекулы, так что они способны повреждать систему репарации и кодирующие ее гены в той же степени, что и все другие молекулы. В результате недостаточная эффективность предотвращения свободнорадикальных процессов приводит к недостаточной эффективности репарации.

Скорость старения зависит от количества ресурсов организма, направленных на предотвращение и репарацию повреждений. Эти ресурсы запрограммированы на генетическом уровне, но на их распределение влияют внешние факторы, такие как количество пищи или вероятность размножения. Механизм переключения между размножением и продолжительной жизнью в общих чертах один и тот же у нематоды, дрозофилы, крысы и человека, однако реакции на переключение разные. У нематод увеличение продолжительности жизни, по-видимому, достигается путем усиления синтеза индуцируемых стрессом белков, у макак резус – подавлением метаболизма кислорода и снижением скорости метаболизма. Учитывая роль естественного отбора, ответ всегда определяется соотношением затрат и поэтому зависит от уже существующего в системе уровня стресса. Нематоды в норме вырабатывают несколько стрессовых белков в небольшой концентрации, так что могут активизировать их синтез. Напротив, макаки резус вырабатывают гораздо больше разных стрессовых белков в гораздо более высокой концентрации. Для них гораздо более эффективный путь состоит не в дополнительном повышении концентрации индуцируемых стрессом белков, а в подавлении метаболизма. Но вне зависимости от механизма результат в любом случае сводится к ослаблению стресса в системе, что позволяет животным пережить тяжелые времена и начать размножаться при нормализации условий. Таким образом, стресс можно преодолеть либо за счет активации синтеза стрессовых белков, либо за счет снижения скорости дыхания и интенсивности воспалительных реакций. В любом случае секрет долгой жизни заключается в снижении метаболического стресса.

По-видимому, аналогичные механизмы влияли на эволюцию продолжительности жизни организмов, не испытывающих давления хищников или голода. Продолжительность жизни отражает скорость накопления

повреждений, которая зависит от скорости метаболизма, образования и устранения свободных радикалов и эффективности систем репарации. В таком ракурсе скорость метаболизма можно рассматривать в качестве фактора, влиявшего на эволюцию гигантизма (см. главу 5). Увеличение размера позволяет снижать скорость метаболизма и, следовательно, повышать продолжительность жизни. Высокий уровень кислорода ограничивает продолжительность жизни современных животных. Возможно, гигантизм животных каменноугольного периода позволил снизить скорость метаболизма в условиях повышения концентрации кислорода в атмосфере. В любом случае увеличение продолжительности жизни зависит от эффективности предотвращения и репарации повреждений, вызванных свободными радикалами. Поэтому логично заключить, что свободные радикалы кислорода являются одной из важнейших причин старения и что теоретически старение можно замедлить путем изменения экспрессии генов, отвечающих за поддержание сохранности тела.

Если старение, в самом деле, является результатом действия свободных радикалов, нам придется найти ответы на два трудных вопроса. Во-первых, каким образом старение сдерживается вплоть до периода половой зрелости (что в нашем с вами случае составляет три десятилетия и более)? Во-вторых, как некоторые клетки, в частности бактериальные, опухолевые и половые, умудряются избежать старения? Вообще говоря, это удается не только отдельным клеткам, но и некоторым животным: например, гидры (небольшие животные со щупальцами, пресноводные родственники морских анемонов), кажется, не стареют никогда. Они живут в мелких, насыщенных кислородом водоемах и не демонстрируют никаких признаков старения. Как им удается избежать пагубного воздействия свободных радикалов?

Чтобы ответить на вопрос о времени наступления старения, обратимся к изучению митохондрий и их функций в клетке. Вспомните, что когда-то митохондрии были свободноживущими бактериями, которые затем превратились в органеллы растений и животных, отвечающие за метаболизм кислорода. В главе 8 мы выяснили, что митохондрии сохранили следы прежней независимости, в частности собственную ДНК и древний способ деления – простое расщепление надвое, не связанное с половым размножением. Таким образом, митохондрии – бесполые генетические системы, которые реплицируются независимым образом внутри организмов, размножающихся половым путем. Важнейшую роль в их функционировании играет их собственная ДНК. При повреждении митохондриальной ДНК митохондрии работать не могут. Нельзя создать митохондрию только на основе ядерных генов. Таким образом, все дышащие кислородом животные полностью зависят от целостности митохондриальной ДНК. Если следующее поколение получает в наследство поврежденные митохондрии, оно будет больным или сразу погибнет.

Впервые митохондриальную теорию старения предложил автор свободнорадикальной теории Денам Харман. Позднее его идеи развивал Джейм Мигель из Института нейронаук в Аликанте (Испания) и другие ученые. Суть идеи в следующем. Свободные радикалы образуются постоянно и в непосредственной близости от митохондриальной ДНК. Митохондриальная ДНК «голая» – она не связана с белками и поэтому незащищена. Более того, митохондрии имеют лишь рудиментарную систему репарации ДНК. Поэтому ошибки в митохондриальной ДНК накапливаются очень быстро. Поскольку митохондрии очень редко вступают в «половые отношения», сливаясь друг с другом, такие ошибки нельзя ликвидировать путем рекомбинации. По этой причине скорость мутаций митохондриальной ДНК в ходе эволюции намного

выше скорости мутаций ядерной ДНК[73]. Ситуация неприятная: наиболее опасный клеточный отдел содержит самую незащищенную ДНК. Это порочный круг: мутированные митохондриальные гены направляют синтез дефектных дыхательных белков, которые пропускают больше свободных радикалов, вызывающих дополнительные повреждения ДНК. Этот процесс неизбежно должен приводить к старению и смерти. Вообще говоря, удивительно, что при этом мы живем так долго.

В 1988 г. Кристоф Рихтер, Джин-Йо Парк и Брюс Эймс из Университета в Беркли сравнивали количество повреждений в митохондриальной и ядерной ДНК (которая защищена собственной мембраной и белками и находится на некотором расстоянии от митохондрий). Возможно, их результаты могут подтвердить справедливость митохондриальной теории старения: окислительные повреждения митохондриальной ДНК примерно в 20 раз сильнее повреждений ядерной ДНК. На протяжении 1990-х гг. несколько групп ученых пытались воспроизвести эти результаты, однако полученные данные характеризуются очень сильным разбросом. В более поздней статье Брюса Эймса и Кеннета Бекмана отмечается, что оценки окислительных повреждений расходятся более чем в 60 тыс. раз! (Всегда приятно, когда ученые не боятся пересматривать ими же выдвинутые теории.) Никто не говорит, что ранние данные были подтасованы: дело в том, что даже более совершенные современные методы измерения приводят к большому числу ошибок. Эймс и Бекман заключают следующее:

> «В целом, несмотря на достаточную популярность и простоту идеи о том, что митохондриальная ДНК подвергается более сильному окислительному повреждению, чем ядерная ДНК, у этой идеи пока нет никаких весомых оснований. Из-за несоответствия методов анализа окислительных повреждений приходится заключить, что мы пока не знаем базового уровня окислительных повреждений митохондриальной ДНК; более того, у нас нет хороших оценочных данных окислительного повреждения ядерной ДНК, с которыми можно проводить сравнение».

Указывают ли эти несоответствия между экспериментальными данными на несостоятельность митохондриальной теории старения? Если говорить о теории в ее первоначальном виде, пожалуй, это так. Кроме того, есть несколько соображений биологического плана. Например, хотя в стареющих тканях число митохондрий уменьшается, их размер увеличивается, а эффективность работы снижается, они тем не менее выполняют свою функцию и редко демонстрируют

---

[73] Митохондриальная ДНК эволюционирует на протяжении тысячелетий, но не подвергается рекомбинации в половом процессе, сопровождающейся «перемешиванием» генов. Если турчанка выходит замуж за американского аборигена, *все* их дети будут иметь митохондриальную ДНК турецкой матери. В результате популяции людей, отделившиеся от общих предков несколько тысяч лет назад, можно различить по митохондриальной ДНК, тогда как внутри каждой популяции все люди имеют одинаковую митохондриальную ДНК, унаследованную по материнской линии. На этом основана идея о «митохондриальной Еве» – мифической матери всего человечества, передавшей митохондриальную ДНК всем живущим на планете людям. Специалист по митохондриальной ДНК и автор книги «Семь дочерей Евы» Брайан Сайкс из Оксфорда считает, что все современные европейцы являются потомками семи мифологических женщин – представительниц семи племен, переселившихся в Европу в разное время.

признаки катастрофических повреждений, предсказываемых митохондриальной теорией старения. В соответствии с этой теорией серьезно поврежденные митохондрии должны дестабилизировать клетку и запускать программируемую клеточную смерть – апоптоз. Однако анализ показывает, что апоптоз в стареющих тканях происходит совсем не в том масштабе, как предсказывает теория. Как же поврежденные митохондрии сохраняют целостность? Дело в том, что они имеют по множеству копий своих генов, сосредоточенных в виде функциональных кластеров, что обеспечивает наличие хотя бы одной нормальной копии каждого гена. Кроме того, оказалось, что митохондрии лучше справляются с репарацией повреждений, чем думали раньше. В 1997 г. был выделен фермент, исправляющий окислительные повреждения в митохондриальной ДНК. Далее, митохондрии могут переносить большое количество мутаций; по-видимому, они обладают механизмом редактирования РНК, позволяющим синтезировать нормальные белки. Наконец, если митохондриальная ДНК настолько чувствительна к повреждениям, почему она сохранилась в ходе эволюции? Почему не все митохондриальные гены были перенесены в ядро? Генетические исследования показывают, что никаких физических преград на этом пути не существует, так что сохранение митохондриального генома должно давать клетке какие-то преимущества[74]. Из всех этих рассуждений следует, что митохондриальная теория старения в ее первоначальном виде несостоятельна.

Однако для всех видов организмов существует слишком явная связь между метаболизмом и старением, чтобы можно было отказаться от митохондриальной теории. Последовательность митохондриальной ДНК действительно изменяется сравнительно быстро (за несколько поколений), что означает, что она в большей степени подвержена мутациям, чем ядерная ДНК. Кроме того, митохондрии в стареющих тканях все же повреждены, хотя и не катастрофически. Таким образом, может оказаться справедливой более гибкая версия митохондриальной теории старения. Мне нравится модель, предложенная Томом Кирквудом и немецким биохимиком Акселем Ковальдом; это так называемая модель MARS (Mitochondria, Aberrant proteins, Radicals, Scavengers). Кирквуд, имеющий математическое образование, не стал вдаваться в детали конкурирующих гипотез, а сделал шаг назад и занялся анализом более общих взаимодействий в клетке. В частности, Кирквуд и Ковальд заинтересовались тем, что произойдет с оборотом клеточного белка при незначительном ослаблении функции митохондрий. Они сделали три допущения: 1) свободные радикалы могут выходить за пределы митохондрий и повреждать другие компоненты клетки, такие как аппарат синтеза белка; 2) предотвращение и репарация повреждений никогда не достигают 100%-ной эффективности; 3) слегка поврежденные, но

[74] Одно объяснение было предложено Джоном Алленом. Он считает, что митохондриальные гены позволяют быстро реагировать на внезапные изменения концентрации кислорода, питательных веществ или присутствие дыхательных ядов. Энергетический статус клетки настолько важен, что клетки должны быстро реагировать на все возможные изменения. Использование ядерных генов сопряжено с преодолением клеточной бюрократии и сравнимо с ожиданием решения правительства относительно передислокации войск во время боевых действий. Таким образом, митохондриальные гены – передовая группа войск, контролирующих изменение ситуации на местах и поддерживающих дыхательную функцию. Митохондриальную ДНК можно назвать «альтруистической», поскольку она служит общему делу, однако клетки и организмы, сохранившие митохондриальную ДНК, имеют селективные преимущества и, следовательно, выживают с большей вероятностью, чем клетки, удалившие «альтруистическую» ДНК. Это напоминает нам о том, что «единицей отбора» всегда является организм (пусть даже одноклеточный), а не отдельные гены.

функциональные митохондрии производят меньше энергии, чем в норме, что в результате приводит к энергетическому дефициту в клетке (другими словами, клетка не может производить столько энергии, сколько ей требуется).

Кирквуд и Ковальд ввели эти допущения в математическую модель, чтобы посмотреть, насколько эта ситуация соответствует возрастным изменениям. Математические уравнения из их статьи, опубликованной в 1996 г., приведут в ужас любого биохимика, однако выводы кажутся вполне логичными. Даже очень слабое несоответствие между скоростью образования свободных радикалов и способностью клетки исправлять повреждения в сочетании с растущим дефицитом энергии постепенно приводят к ослаблению функции митохондрий. Это происходит на протяжении многих десятилетий, но в конечном итоге достигает некоего порогового значения. По-видимому, в тот момент митохондрии напоминают митохондрии из старых тканей. Теперь сложности возникают не только в митохондриях, но и в аппарате синтеза белка. Довольно быстро по сравнению с длительностью всего процесса клетка перестает справляться с поддержанием биохимического равновесия. И когда это равновесие потеряно, клетке остается только ждать гибели. Модель описывает как временну́ю шкалу, так и ускорение процессов старения, наблюдаемых в реальной жизни. Важно, что ни в какой момент времени в модельной системе не происходит критического снижения производительности системы. Клеточные ресурсы являются недостаточными с самого начала, что и является причиной постепенного упадка.

Хотя модельные уравнения неизбежно упрощают реальную систему, я согласен с выводом Кирквуда и Ковальда о том, что эта модель адекватна и позволяет изучать процесс старения. Модель определяет грань между теоретически возможным и невозможным. Надежных экспериментальных данных у нас нет, так что это, по-видимому, единственный верный путь. И в таком случае можно сделать важный вывод. Нарушение митохондриального дыхания рано или поздно приводит к повреждению клетки. Скорость этого процесса зависит от способности клеток защищаться, но эффективность защиты никогда не достигает 100%, так что все существа, имеющие митохондрии, должны умереть. Этот вывод возвращает нас ко второму важному вопросу: как некоторым клеткам и даже некоторым простым животным удается избежать старения?

Август Вейсман сделал замечательное предсказание: все соматические клетки (клетки тела) должны иметь ограниченную продолжительность жизни. На протяжении большей части XX в. предсказание Вейсмана оставалось спорным. Идея Вейсмана получила экспериментальное основание в 1960-х гг., когда американский биолог Леонард Хейфлик доказал, что человеческие фибробласты (клетки соединительной ткани, которые участвуют в заживлении ран и которые легко поддерживать в клеточной культуре) делятся лишь 50 или 70 раз, а затем достигают «репликативной старости» и умирают. Таким образом, в отличие от бактерий, фибробласты не могут делиться бесконечно; в конце концов, вся популяция умирает от старости. Максимальное число делений, которое может пережить клетка (точнее, число удвоений популяции), стали называть пределом Хейфлика. Разные типы клеток характеризуются разными значениями этого предела, но теперь мы знаем, что практически все соматические клетки стареют и умирают.

Впрочем, вариации предела Хейфлика весьма значительны. Фибробласты короткоживущих животных, таких как мыши, имеют значительно меньший предел, чем фибробласты долгоживущих животных, таких как человек: 15

клеточных делений против 70. Эта закономерность справедлива для всех исследованных видов организмов. Кроме того, значение предела Хейфлика зависит от возраста донора клеток. Фибробласты от старого донора в культуре делятся меньшее число раз и умирают раньше, чем фибробласты от молодого донора. По-видимому, они уже исчерпали часть своего потенциала деления, пока находились в организме донора, так что им осталось меньше делений. Клетки, взятые у людей с синдромом Вернера (синдромом ускоренного старения), тоже очень быстро стареют и умирают. Напрашивается удивительный вывод: клетки умеют считать. Когда они досчитывают до предельного значения, они умирают. Предельное значение записано в генах. Генетические заболевания, сопровождающиеся ускоренным старением, характеризуются более низким значением предела.

Исключением из этого правила являются опухолевые клетки. Они больше напоминают клетки бактерий. Они каким-то образом обходят предел Хейфлика и продолжают делиться бесконечно. Самый знаменитый пример – опухолевые клетки несчастной чернокожей американки Генриетты Лакс, скончавшейся от рака шейки матки в Балтиморе в 1951 г. Врачи взяли образцы опухолевых клеток больной и культивировали их, чтобы установить тип опухоли. Эти клетки, названные HeLa, оказались настолько живучими, что до сих пор продолжают расти во многих исследовательских центрах всего мира. Они не проявляют никаких признаков старения. Сегодня их общая масса более чем в 400 раз превышает массу тела самой Генриетты.

История предела Хейфлика получила продолжение в 1990-х гг., когда Келвин Харли, основатель Калифорнийской биотехнологической компании Geron Corporation, нашел связь между способностью клеток считать и длиной *теломерных* (концевых) участков отдельных хромосом. Иногда теломеры сравнивают с концами шнурков от ботинок – их функция заключается в том, чтобы шнурки не «лохматились»; другими словами, теломеры сохраняют целостность хромосом. Считалось, что в них кроется секрет вечной жизни. Однако, как мы увидим дальше, это не так.

Теломеры – характерный пример биологической хитрости: они нужны по той причине, что мы унаследовали механизм репликации ДНК от бактерий, у которых хромосомы кольцевые, тогда как хромосомы эукариот не кольцевые, а линейные. Механизм репликации ДНК таков, что не позволяет синтезировать концы линейных молекул ДНК. В результате при каждом копировании хромосомы укорачиваются. Решение? Хитрость. Эволюция не стала изобретать новый механизм репликации ДНК, но добавила к концам каждой хромосомы кусочки некодирующей ДНК, с которыми могут связываться ферменты репликации. Потеря этих участков не имеет значения до тех пор, пока сохраняется информационное содержимое всей хромосомы, но потом хромосомы «разлохмачиваются», и клетки перестают делиться.

Итак, теломеры – это дополнительные некодирующие концевые фрагменты ДНК. Келвин Харли показал, что в культуре клеток человеческих фибробластов они постепенно укорачиваются. При каждом делении клетки происходит репликация ДНК, и при каждом делении теряется кусочек теломерной последовательности. Человеческие фибробласты полностью теряют теломеры максимум за 70 делений. Таким образом, укорочение теломерных последовательностей – своеобразные биологические часы, определяющие максимальное число клеточных делений. Это число определяется исходной длиной теломерных последовательностей и скоростью их отщепления; но в целом чем больше исходная длина теломерной последовательности, тем большее число делений переживает клетка.

Так как же выживают опухолевые клетки? По-видимому, они используют фермент, названный *теломеразой* , который восстанавливает теломеры, так что их длина не уменьшается[75]. Теломераза активна в большинстве опухолевых клеток. Никакого волшебства тут нет. Ген теломеразы присутствует во всех клетках нашего тела, но в норме отключен. В организме человека он обычно активен только в *стволовых* клетках – неспециализированных клетках, которые могут делиться и дифференцироваться с образованием новых тканей, а также в *половых клетках* , смысл существования которых заключается в воспроизведении. В 1997 г. исследователи из компании Geron Corporation клонировали часть гена теломеразы. В результате введения этого гена вместе с промотором, обеспечивающим активацию теломеразы, соматические человеческие клетки в культуре стали бессмертными. Популяция клеток получила возможность делиться бесконечно, но вела себя не так, как популяция опухолевых клеток, формирующих объемные образования даже при росте на чашке Петри. Эти результаты были опубликованы в 1998 г. в журнале *Science* и вызвали всеобщее возбуждение – вот он, секрет вечной молодости! Продукт одного-единственного гена может предотвратить старость или хотя бы репликативное старение соматических клеток.

Ажиотаж вокруг теломеразы связан с извечной мечтой человека о бессмертии. Гильгамеш пришел бы в восторг. Молекулярные биологи, сосредоточенные на анализе геномов и защищающие идею программированного старения, торжествовали. Если продолжительность жизни определяется длиной участка ДНК, следовательно, длина этого участка каким-то образом «запрограммирована» для обеспечения нужной продолжительности жизни, по-видимому, во благо всего вида. Эволюционные биологи смотрят на проблему иначе. Как мы обсуждали в предыдущей главе, если с возрастом селективное давление ослабевает, следовательно, нет никакой программы старения. В таком случае функция теломерных последовательностей в чем-то другом. Контроль старения клеток в культуре, возможно, является артефактом, не связанным с их функцией в организме.

Эти диаметрально противоположные варианты трактовки одного и того же наблюдения указывают на важнейшую роль теории в науке. Факты мало что означают, если их не интерпретировать в рамках какой-то общей теории, но именно неожиданные факты, не укладывающиеся в рамки теории, позволяют разрушать догмы. Однако в случае теломеразы никакой радикальной интерпретации не требуется. Теломераза – необходимый, но не достаточный элемент, позволяющий клеткам с линейными хромосомами делиться бесконечно. Она не имеет прямого отношения к старению тела.

Многие клетки в организме взрослого человека вообще не делятся, и, следовательно, длина теломерных последовательностей их хромосом не уменьшается. Им не нужна теломераза, поскольку теломеры не исчезают. Головной мозг, сердце, основные артерии и скелетные мышцы в основном состоят из специализированных клеток, которые не делятся и редко заменяются новыми. В головном мозге столетнего человека есть нервные клетки (нейроны), возраст которых составляет 100 лет. Мы еще не до конца представляем себе все механизмы работы мозга, но мы точно знаем, что он использует широкую сеть

---

[75] В 2009 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена австралийке Элизабет Блэкберн и американцам Кэрол Грейдер и Джеку Шостаку за открытие защитных механизмов хромосом от концевой недорепликации с помощью теломер и теломеразы. – *Примеч. пер.*

нервных связей, формирующихся на протяжении всей нашей жизни. Мы начинаем жить, имея около 100 млрд нейронов, между которыми за всю жизнь формируется около 200 миллионов миллионов связей. Невозможно представить, как вся эта фантастическая сеть может воспроизводиться путем замены старых нейронов новыми, которые должны повторять точные пространственные связи отмерших клеток. Если эти связи организуются как-то иначе, изменится наше сознание и наши воспоминания. Считается, что в мозге некоторых певчих птиц, которые каждый год поют новую песню, происходит замена некоторых нейронов; что-то похожее происходило бы и с нами. Возможно, мы смогли бы жить вечно, но, чтобы осознать это, мы должны были бы оставлять записи. Таким образом, структура человеческого тела не предназначена для вечной жизни, если только мы не найдем способа замены изношенных нейронов, но пока это относится к области научной фантастики.

Теломераза активна в тех клетках, которые должны делиться регулярно, в частности в стволовых клетках и в клетках, производящих сперматозоиды. С помощью этого фермента такие клетки решают проблему укорочения теломерных последовательностей. Даже циркулирующие иммунные клетки, которые в покое не производят теломеразу, начинают ее производить при пролиферации под действием бактерий. Другими словами, если иммунным клеткам предстоит несколько циклов деления, они получают необходимые теломеры. Некоторые типы эпителиальных клеток, такие как клетки почек и печени, а также фибробласты тоже делятся только при определенных обстоятельствах. В этих клетках нет теломеразы, и их продолжительность жизни, по-видимому, ограничена пределом Хейфлика, но мы не знаем, достигается ли он когда-нибудь. Фибробласты пожилых доноров обычно способны делиться еще 20 или 50 раз до появления признаков старения и отмирания. Понятно, что в организме они никогда не достигают своего репликативного предела. Так что теломеразы у них нет по той причине, что она им не нужна.

Есть и другие данные, подтверждающие общую теорию. Между длиной теломерных последовательностей и продолжительностью жизни разных видов организмов наблюдается весьма слабая корреляция. Мышиные теломеры длиннее человеческих, хотя человек живет в 25 раз дольше мыши. А теломеры разных видов мышей с одинаковой продолжительностью жизни сильно различаются по длине. Интересно, что «нокаутные» мыши, не имеющие гена теломеразы, имеют обычную продолжительность жизни вплоть до третьего поколения, когда они начинают проявлять признаки быстрого старения. Смысл этого наблюдения пока неясен. Наконец, количество клеточных делений, необходимых для формирования тела, не влияет на последующую скорость старения. Чтобы получился слон, клетки слона делятся гораздо большее число раз, чем клетки мыши, чтобы получилась мышь, однако слон живет намного дольше мыши. Короче говоря, приходится признать, что, несмотря на весь ажиотаж, теломераза не откроет нам секрет вечной жизни. Действительно, без этого фермента бесконечная репликация клеток эукариот невозможна из-за особенностей механизма репликации ДНК. Теломераза облегчает деление клеток, как выключатель облегчает освещение комнаты; она оказывает техническую помощь. Но как выключатель не является источником света, так и теломераза не является источником вечной жизни. Почему же теломераза неактивна в эпителиальных клетках? Некоторые считают, что наличие предела числа делений может защищать от рака, но, по-видимому, дело не в этом. Предел Хейфлика очень высок. Представьте себе, что правительство Китая ограничивает рождаемость, не разрешая родителям иметь больше 70 детей.

Предел Хейфлика не может предотвратить рак. Наиболее вероятная причина заключается в том, что, как большинство генов в большинстве клеток тела, ген теломеразы отключен по той причине, что в нем нет нужды.

Почему же удается превратить нормальные клетки в бессмертные просто путем введения гена теломеразы? И какое отношение ко всему этому имеют митохондрии? Я стал понимать кое-что несколько лет назад, когда занялся выращиванием культуры клеток почечных канальцев и неделями пропадал в лаборатории. Я взял несколько уроков у людей, работавших с другими типами клеток, и пытался применить их методы для решения моей задачи. Каждый раз мои чашки зарастали паукообразными клетками, которые я принимал за фибропласты, которые очень хорошо живут в культуре, и даже их небольшая примесь может победить любую другую культуру. Я выбрасывал чашки и начинал эксперимент заново, используя более подходящую технологию. Но каждый раз повторялось одно и то же. В конце концов я отправился к специалисту по фибробластам, который посмотрел на мои чашки и рассмеялся: «Это не фибробласты! Я не знаю, что это, возможно, ваши клетки почек, но это не фибробласты!»

Я был потрясен. Я часами разглядывал срезы почек под микроскопом и знал, как они выглядят: густая щеточная кайма, обеспечивающая большую площадь поверхности для всасывания растворенных веществ, и тысячи митохондрий, выстроенных по подобию римских легионеров. Мои же клетки не имели каймы и почти не имели митохондрий. Делать было нечего, и я вернулся к учебникам и статьям. И вновь неожиданность: мои грустные клетки были не чем иным, как клетками почек – именно так они выглядят в клеточной культуре! Я планировал эксперимент, чтобы проверить чувствительность клеток почек к кислороду и возможность их защиты с помощью антиоксидантов. Но когда я прочел небольшую статью, то понял, что клетки почек в культуре вообще не нуждаются в кислороде, они прекрасно существуют за счет анаэробного дыхания. Единственный способ заставить их дышать кислородом – убрать из питательной среды глюкозу и застать их в момент роста, пока они не заняли всю поверхность чашки. Наказанный, но слегка поумневший, я оставил свои эксперименты, поскольку они не отражали реальной ситуации.

Эта история весьма характерна для клеток в культуре: им не нужно много энергии, поэтому им не нужно много митохондрий. На самом деле, это справедливо не только для клеток в культуре, но и вообще для всех клеток с невысокими энергетическими затратами. Удивительно, но к их числу относятся и активно делящиеся клетки, например стволовые или опухолевые: они расходуют значительно меньше энергии, чем клетки, выполняющие специализированную метаболическую функцию. К примеру, клетки мозга, которые составляют лишь 2% массы тела, расходуют 20% всего потребляемого организмом кислорода. Если мозг не снабжается кислородом всего несколько минут, человек теряет сознание. Нейроны не делятся, а вспомогательные глиальные клетки мозга делятся редко, так что весь кислород нужен мозгу для выполнения рутинной метаболической функции. Другие ткани с активным метаболизмом тоже потребляют много кислорода. В каждой клетке печени, почек или сердечной мышцы содержится около 2000 митохондрий, так что в этих клетках практически невозможно разглядеть цитоплазму. Напротив, стволовые клетки, функция которых заключается в пополнении клеточных популяций, например клеток кожи, имеют удивительно мало митохондрий. Аналогичным образом, клетки иммунной системы, такие как лимфоциты, которые после активации тоже начинают активно делиться, практически

лишены митохондрий.

В целом существует строгая зависимость между степенью дифференцировки клетки (ее вовлеченностью в решение специфической метаболической задачи) и численностью ее митохондрий. Специализированные клетки имеют множество митохондрий и страдают от последствий – сильного окислительного стресса. Клетки, испытывающие стресс, получают преимущества от повышения устойчивости к стрессу. Вспомните, что защитный эффект ограничения калорийности питания в большей степени проявлялся в долгоживущих клетках тех тканей, которые подвергались наиболее сильному окислительному стрессу, как в мозге, сердце и скелетных мышцах. Именно это, а не теломераза на самом деле обеспечивает бессмертие клеточной популяции. Чтобы выжить, нужно избавиться от митохондрий, как от ненужного балласта. Это и делают опухолевые клетки. По мере размножения опухолевые клетки становятся менее дифференцированными и теряют митохондрии. Они прекрасно живут за счет анаэробного дыхания. Большинство опухолей – плотные тканевые образования с низкой потребностью в кислороде. Более того, для многих опухолей кислород токсичен: радиотерапия может оказаться в три или четыре раза более эффективной при оксигенации опухоли (ее насыщении кислородом). Как часто бывает, существуют подтверждающие правило исключения. Некоторые опухолевые клетки содержат множество митохондрий. В частности, некоторые железистые опухоли (онкоцитомы) и опухоли печени (гепатома Новикова) содержат клетки с огромным количеством митохондрий. Однако при ближайшем рассмотрении выясняется, что эти митохондрии нефункциональны. Таким образом, если клетка содержит активную теломеразу и небольшое число малоактивных митохондрий, она может делиться бесконечно.

Существует еще один фактор, помогающий поддерживать существование быстро делящихся клеток, – их быстрый оборот. При делении клетки воспроизводится цитоплазма, митохондрии и ДНК. Это означает, что митохондрии быстрее реплицируются в быстро делящихся клетках, чем в неделящихся клетках, даже если последние набиты митохондриями. В популяции митохондрий обычно есть как целые, так и совсем изношенные. Неповрежденные митохондрии реплицируются быстрее. В результате при каждом удвоении клетки новый пул митохондрий образуется из наиболее хорошо сохранившихся митохондрий старого поколения, что и позволяет восполнить популяцию. Следовательно, можно предположить, что в быстро делящихся опухолевых клетках лишь небольшое число митохондрий находится в хорошем состоянии.

В неделящихся клетках, в которых скорость репликации митохондрий намного ниже, важным параметром становится скорость распада митохондрий. Обычно митохондрии в таких клетках заменяются раз в несколько недель. В неделящихся клетках частично поврежденные митохондрии могут распадаться медленнее, чем полноценные митохондрии, что приводит к преобладанию поврежденных митохондрий[76]. Это явление называют «выживанием самого медленного» (SOS, от survival of the slowest); возможно, это одна из причин отмирания старых дифференцированных клеток.

---

[76] Идея Обри де Грея из Университета Кембриджа заключается в том, что повреждение митохондриальной ДНК может мешать метаболизму кислорода, что парадоксальным образом снижает выработку свободных радикалов. В результате мембраны митохондрий повреждаются меньше, чем обычно, и оборот митохондрий снижается. Возможно, это звучит нелогично, однако его идея подтверждается экспериментальными данными.

Таким образом, продолжительность жизни клетки зависит от активности ее митохондрий и эффективности работы систем предотвращения и репарации повреждений. Эффективность предотвращения и репарации повреждений никогда не достигает 100%, так что клетки, нуждающиеся в энергии, постепенно накапливают поврежденные митохондрии, что в конечном итоге приводит к гибели клетки. Эта ситуация наиболее ярко проявляется в неделящихся клетках, которые не могут восполнять популяцию митохондрий путем отбора наименее поврежденных митохондрий. Итак, мы наблюдаем широкий диапазон возможной продолжительности жизни клеток – от практически бессмертных стволовых и опухолевых клеток до нейронов, клеток сердечной мышцы и скелетных мышц, которые обречены с того момента, когда получили работу, связанную с большими энергетическими затратами. В принципе, продолжительность жизни этих метаболически активных клеток можно увеличить путем повышения их сопротивляемости окислительному стрессу. Однако при этом вся энергия, направляемая на обновление клетки, расходуется в ущерб ее нормальным метаболическим функциям. Чтобы защитить нейроны от нападений свободных радикалов, придется использовать энергию, предназначенную для мышления или координации движений тела, что, несомненно, сопряжено со снижением эффективности этих функций. Таким образом, достичь долгожительства и биологического совершенства одновременно невозможно, так что между этими функциями устанавливается некое равновесие. Можем ли мы жить дольше? Возможно. Некоторые черепахи живут до 200 лет, однако их успешность в жизни не связана с быстротой тела и разума. Панцирь обеспечивает им защиту и позволяет иметь менее активный метаболизм. У них другое равновесие.

Можно сделать два важных вывода. Во-первых, Вейсман еще раз ошибся: между зародышевыми и соматическими клетками не существует фундаментального различия. Некоторые соматические клетки, например раковые, достигают бессмертия за счет потери митохондрий и быстрой репликации. Так же обретает бессмертие гидра: она имеет множество стволовых клеток, которые могут превращаться в любые зрелые клетки тела, и изношенные клетки постоянно заменяются новыми. Цена бесконечной жизни – простота строения, при котором замена клеток осуществляется без ущерба для органов и организма в целом. Наши с вами стволовые клетки обладают такой же способностью регенерации (подумайте о клонировании), однако структура нашего тела совсем иная: мы не можем, например, заменить нейроны головного мозга и при этом сохранить свой опыт и индивидуальность. Когда одна система начинает приходить в негодность, остальные системы это чувствуют. Стареющий гипофиз производит меньше гормонов, и это неизбежно затрагивает жизнеспособность стволовых клеток в коже. Пока мы не найдем решения этой проблемы, мы не сможем пережить наши нейроны.

Во-вторых, теория одноразовой сомы касается не только размножения. На размножение расходуются ресурсы, которые могли бы направляться на поддержание жизни, но то же самое можно сказать и о любой человеческой деятельности. Если мы хотим думать, бегать, создавать, взаимодействовать – делать все, что делает нас людьми, – мы обрекаем себя на короткую жизнь. В конце концов, возможно, Раймонд Перл был прав, и лень в какой-то степени оправданна, если только мы не напиваемся и не объедаемся в такой степени, что умираем молодыми. Эта же идея отражена в бестселлере «Почему японцы не стареют» японского кардиолога и двух его американских коллег. На основании результатов 25-летних исследований авторы утверждают, что секрет жителей японского острова Окинава, на котором проживает больше столетних людей,

чем где-либо в мире, заключается не только в генах, питании и физических упражнениях, но и в их спокойном образе жизни и низком уровне стресса. У жителей острова даже есть специальное слово, *tege* , которое означает «наполовину»: забудь о графике, не пытайся доделать сегодня дела, которые можно доделать завтра. Я подозреваю, что они правы.

Нам предстоит найти ответ еще на один вопрос, который может подтвердить или опровергнуть все сделанные выше заключения. Я говорил, что митохондриальное дыхание нас убивает. Но сначала митохондрии губят самих себя. Если повреждаются все митохондрии, как же содержащие митохондрии организмы умудряются сохраняться из поколения в поколение? Как получается, что дети родятся молодыми?

Эта ситуация напоминает мне об упадке и гибели Византийской империи. Если верить историку XVIII в. Эдварду Гиббону, империя находилась в состоянии упадка на протяжении 1000 лет. Некоторым императорам удавалось на время ее оживлять, но «испорченность» греков вела к тому, что падение империи было лишь вопросом времени. Такая же «испорченность» присуща митохондриям: уничтожение собственных хозяев для митохондрий – лишь вопрос времени, даже если этот процесс длится 1000 поколений. Но в природе не происходит катастрофы, аналогичной падению Константинополя. Как же нам удается преодолеть свою «испорченность»?

Позвольте описать ситуацию подробнее. Для функционирования любого организма *необходима* неповрежденная митохондриальная ДНК. Половые клетки должны передавать следующему поколению новые митохондрии, так что митохондриальная ДНК каким-то образом должна обновляться. Но дело в том, что митохондрии копируют свою ДНК неполовым путем. Мы уже видели, что половое размножение позволяет обновить гены, но как митохондриальный геном возобновляется без полового размножения? Как биологические часы возвращаются на ноль в организме новорожденного ребенка? Свободноживущие бесполые организмы, такие как бактерии, сохраняют генетическую целостность на протяжении поколений за счет сочетания быстрого воспроизведения и строгого естественного отбора. Однако такой способ отбора митохондриям не подходит, иначе они бы реплицировались с такой же скоростью, как раковые клетки, и мы превратились бы в митохондриальные опухоли. Необъяснимый на первый взгляд парадокс заключается в том, что митохондрии регенерируют без помощи полового процесса или строгого отбора (обходят так называемый храповик Мёллера[77]). Так как же поступают митохондрии?

Чтобы ответить на этот вопрос, нужно проанализировать судьбу митохондрий в половом процессе, особенно судьбу митохондрий сперматозоидов. Хвостатые человеческие сперматозоиды – излюбленный сюжет телевизионных передач, всем известна их невероятная сила и выносливость. Однако, как выясняется, в этом вопросе существует серьезная путаница и недопонимание. Считается, что сперматозоиды слишком малы, чтобы содержать митохондрии. На самом же деле, в средней части (теле) сперматозоида сосредоточено от 40 до 60 митохондрий. Митохондрии сперматозоида проникают в яйцеклетку вместе с телом, но долго не живут. Точно неизвестно,

---

[77] Храповик Мёллера (назван по имени американского генетика, лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине Германа Джозефа Мёллера, 1890 – 1967) – процесс накопления вредных мутаций в популяциях, не способных к половому размножению. – *Примеч. пер.*

что с ними происходит, но потомство наследует митохондрии *только* от матери. Это справедливо как для человека, так и для подавляющего большинства организмов, размножающихся половым путем, включая растения.

Некоторые самые выдающиеся биологи пытались понять, *почему* мужские митохондрии не передаются по наследству. Наиболее распространенная версия была предложена Джоном Мейнардом Смитом и Эорсом Шатмари в книге «Происхождение жизни». Суть вот в чем. Наследование митохондрий от обоих родителей могло бы стать предпосылкой для эволюции «эгоистических» органелл. При делении клетки происходит репликация ядерной ДНК, которая распределяется пополам между двумя дочерними клетками. Они имеют идентичный набор генов, так что между ними не возникает неравенства и конкуренции. Но с митохондриями дело обстоит иначе, поскольку они имеют собственную ДНК, которая реплицируется независимым образом. В результате состав популяции митохондрий в клетке зависит от скорости репликации (и распада) отдельных митохондрий, а это опасно. Любая мутация митохондриальной ДНК, повышающая скорость репликации митохондрий, приводит к тому, что именно эти митохондрии занимают доминирующее положение в клетке и в клетках потомства, даже если эта мутация снижает эффективность дыхания (на самом деле, особенно если снижается эффективность дыхания, поскольку в результате митохондрии меньше повреждаются). Мутация митохондрий половых клеток представляет опасность для всего растущего организма. В соответствии с «эгоистической теорией» размножению эгоистических митохондрий препятствует механизм *наследования от одного родителя* . Не происходит смешения неродственных митохондрий в результате слияния двух похожих (но неродственных) половых клеток; вместо этого один пол снабжает потомство всеми своими митохондриями, а другой совсем не передает митохондрий. Таким образом, различие между полами эволюционировало из-за необходимости избежать конкуренции между митохондриями.

Эта теория, скорее всего, справедлива в некоторых аспектах, но не может объяснить ситуацию в целом по двум причинам. Во-первых, мутации, вызывающие наследование от одного родителя, являются благоприятными только в том случае, если «эгоистичные» митохондрии поджидают своего часа. А это маловероятно: любой организм, содержащий «эгоистичные» митохондрии, выживает и воспроизводится с меньшей вероятностью, чем надежно устроенный организм. Это все равно, что заставлять дряхлого старика с его разрушенными митохондриями соперничать с мужественным юношей за внимание дамы. На самом деле, организм с дефектными митохондриями, скорее всего, не сможет преодолеть даже этап эмбрионального развития. Подумайте о том, сколько супружеских пар не могут завести ребенка. По некоторым данным, развитие значительного числа эмбрионов останавливается на очень ранней стадии из-за дефектов митохондрий. Эта же проблема, возможно, является причиной многочисленных неудач при клонировании.

Во-вторых, некоторые виды организмов наследуют митохондрии от обоих родителей. Они каким-то образом решают проблему несовместимости митохондрий. Возможно, в какой-то степени это справедливо и для нас: как мы только что обсуждали, судьба митохондрий сперматозоидов до конца не ясна. Некоторые исследователи объясняют их кажущееся исчезновение просто эффектом разбавления, и исключить эту возможность мы не можем. В человеческом сперматозоиде содержится от 40 до 60 митохондрий, а в человеческой яйцеклетке – свыше 100 тыс. Таким образом, фактор разведения составляет не менее 1000, что ниже предела обнаружения многих методов

анализа митохондриальной ДНК. Эксперименты на мышах с привлечением более чувствительных методов показывают, что мужские и женские митохондрии передаются в соотношении от 1:1000 до 1:10 000. Вопрос этот еще не исследован до конца, но я уверен, что вскоре мы получим окончательный ответ.

Эти два обстоятельства не позволяют объяснить эволюцию двуполой системы размножения с помощью теории «эгоистичных» митохондрий, но факт остается фактом: некоторые животные применяют удивительные ухищрения, чтобы не допустить передачи мужских митохондрий следующему поколению. К примеру, некоторые виды дрозофил в процессе развития прячут митохондрии сперматозоидов в кишечнике личинок, а вылупившиеся насекомые сразу выводят их из организма. Это удивительно. Передача митохондрий фактически определяет разницу между полами на уровне половых клеток. Почему это так? Ответ, на мой взгляд, был высказан биологом Джоном Алленом из Университета Лунда (Швеция) в статье, опубликованной в 1996 г. в журнале *Journal of Theoretical Biology* . Этот журнал отличается удивительной эрудицией своих авторов и разнообразием идей – от тончайших до нелепых. Аллен пытается объяснить эволюцию двух полов, используя логику митохондриальной теории старения. Он считает, что мужские митохондрии не передаются следующему поколению, поскольку представляют собой бомбу замедленного действия: они непоправимо испорчены кислородом, и их наследование повлечет за собой рождение преждевременно постаревших детей. Дыхание кислородом требует наличия двух полов. В таком случае именно кислород стал причиной появления двуполого способа размножения.

Основная идея Аллена заключается в следующем: если митохондрии повреждают свою ДНК путем поглощения кислорода и не могут систематически вычищать свой геном с помощью полового процесса или бинарного деления, единственный способ предотвратить передачу поврежденной митохондриальной ДНК следующему поколению заключается в остановке митохондриального дыхания. Другими словами, единственный способ сохранения целостности митохондрий состоит в их отключении. Эта идея имеет несколько следствий, многие из которых, безусловно, справедливы, и все поддаются проверке. В таком случае детали механизма полового размножения могут подтвердить справедливость митохондриальной теории старения.

Чтобы проанализировать идею Аллена, нужно обратиться к рассмотрению одной из проблем полового размножения – проблеме поиска подходящего партнера. С ней сталкиваются как одноклеточные существа, так и люди, пытающиеся найти свою половину, и способ решения для всех практически один и тот же. Когда два человека перемещаются в поисках друг друга, эффективность поиска не выше, чем когда один ищет, а другой ждет: на этом основана деятельность службы знакомств. В случае половых клеток одна клетка *должна* двигаться в поисках подходящего партнера, но вероятность встречи не повышается, когда движутся обе клетки. Одна клетка может оставаться на месте и должна только подавать сигнал присутствия или готовности. У нас с вами и у многих других животных сперматозоид подвижен, а яйцеклетка нет. На самом деле, словом «самец» принято обозначать пол, производящий большое количество мелких подвижных гамет, а словом «самка» – пол, производящий небольшое количество крупных неподвижных гамет.

Для движения, очевидно, требуется активное митохондриальное дыхание, что и приводит к повреждению митохондриальной ДНК. Поскольку важно *не* передать потомству поврежденные митохондрии, логично предположить, что

сперматозоиды не должны передавать митохондрии следующему поколению. И если они не передаются именно по причине повреждения, также можно предположить, что митохондрии сперматозоидов *должны* быть повреждены и разрушены. Справедливость этой идеи подтверждается некоторыми наблюдениями. В 1999 г. Питер Сутовски и его коллеги из Орегонского университета науки и здоровья опубликовали в журнале *Nature* статью, в которой показали, что митохондрии самцов крупного рогатого скота помечаются белком убиквитином. Он обычно используется для маркировки поврежденных белков, направляющихся на расщепление и реутилизацию. Получается, что митохондрии сперматозоидов помечаются как негодные и уничтожаются уже на ранних этапах эмбрионального развития. В более поздних работах Сутовски подтвердил этот результат, по крайней мере в отношении крупного рогатого скота. Таким образом, дискриминация между мужскими и женскими митохондриями, по-видимому, осуществляется на основании *повреждений* , как и предсказывает теория Аллена[78].

Второе предсказание касается времени созревания половых клеток. Поскольку рекомбинация хромосом при половом процессе вычищает ядерные гены, а новые комбинации подвергаются естественному отбору, следовательно, не имеет значения, *когда точно* образуются новые половые клетки. Нет никаких причин, ограничивающих образование обоих типов половых клеток на протяжении всей жизни. Тогда почему же сперматозоиды действительно производятся на протяжении всей жизни, а яйцеклетки – только на ранних этапах развития, а потом используются на протяжении половины жизни? Может быть, причина в митохондриях? Митохондрии сперматозоидов не передаются следующему поколению. Совершенно не важно, повреждены ли они, если они все еще способны доставить сперматозоиды к яйцеклетке. Именно такая ситуация наблюдается в человеческом организме на протяжении большей части жизни: митохондрии повреждены, но все еще функциональны. Единственное условие заключается в том, чтобы *ядерная* ДНК была защищена антиоксидантами от выделяющихся из митохондрий свободных радикалов. И это условие соблюдается. Тело сперматозоида, где содержатся митохондрии, заключено в оболочку из селенсодержащих белков. В сперматозоидах содержится больше селена, чем во всех остальных клетках тела. Недостаточность селена в рационе питания жителей некоторых регионов мира является весьма распространенной причиной бесплодия. Один из селеновых белков – вариант глутатионпероксидазы, расщепляющей пероксид водорода. Вероятно, глутатионпероксидаза не защищает митохондрии от повреждения, но не дает пероксиду водорода проникнуть в ядро, где он мог бы вступить в реакцию с железом с образованием гидроксильных радикалов.

А что происходит в яйцеклетке? Митохондрии яйцеклетки *должны* передаваться потомству. Если яйцеклетки формируются на протяжении всей жизни, постепенно их митохондрии накапливают все больше и больше повреждений. Ядерная ДНК омолаживается в процессе полового размножения, а митохондриальная нет. Одно возможное решение заключается в отделении неповрежденных митохондрий на самых ранних этапах развития, их

[78] Это также может объяснить, почему некоторые виды организмов получают митохондрии от обоих полов. Можно предположить, что *либо* выживают только неповрежденные митохондрии не помеченные убиквитином), *либо* какие-то субпопуляции митохондрий отключаются в клетках обоих полов, о чем говорилось выше. Возможно также, что в обоих случаях подвижность половых клеток окажется пониженной. Например, для оплодотворения цветка пыльце не нужно много энергии.

отключении, включении в яйцеклетку и сохранении яйцеклетки в спящем состоянии до подходящего момента. Фактически так и происходит в жизни, и это подводит нас к третьему предсказанию: митохондрии яйцеклетки должны быть отключены.

Самый простой путь отключения митохондрий заключается в остановке синтеза белков дыхательной цепи. Представьте себе комнату, заполненную выстроенными в ряд костяшками домино. Если вы не хотите, чтобы упал весь ряд, нужно его проредить, чтобы падение одной костяшки не повлекло за собой падение следующей. Так и с дыхательной цепью: если из цепи удалено несколько стратегических белков, дыхание невозможно. Отсутствующие стратегические белки – это белки, кодируемые митохондриальными генами, что было показано в экспериментах с мышами и африканскими шпорцевыми лягушками *Xenopus laevis* . В яйцеклетке и в раннем эмбрионе мыши митохондриальный геном практически неактивен. У *Xenopus* обнаружены белки, связывающиеся с митохондриальными генами и ингибирующие их транскрипцию. Таким образом, в некоторых известных примерах митохондрии яйцеклетки действительно выключены.

Если такое ингибирование митохондриального дыхания является общим правилом, как следует из наших рассуждений, яйцеклетка неспособна обеспечивать себя энергией за счет дыхания. Отсюда проистекает последнее предсказание Аллена: окружающие развивающуюся яйцеклетку фолликулярные клетки должны снабжать ее энергией в форме АТФ. Мы пока не знаем, так ли это, но морфологическая структура фолликулов позволяет сделать такое предположение.

Таким образом, факты подтверждают теорию. Передача митохондрий от одного поколения к следующему является чрезвычайно сложной задачей. Вполне возможно, что этот сложнейший механизм стал причиной эволюции двух типов половых клеток (*анизогамии*). Анизогамия, в свою очередь, стала причиной появления двух полов: поскольку два типа половых клеток становятся взаимозависимыми, нет пути назад, и приходится усиливать специфические половые признаки. Таким образом, дыхание кислородом связано не только со старением, но и с появлением двух полов.

Рассматривая ситуацию с позиции немолодого человека, я прихожу к выводу, что все замысловатые предосторожности, необходимые для установки на ноль митохондриальных часов новорожденного, подтверждают основные положения митохондриальной теории старения. В таком случае мы приходим к важнейшему заключению: процесс старения не обязательно связан с возрастными заболеваниями. Старение – это не просто накопление поздно проявляющихся мутаций, как утверждает теория антагонистической плейотропии (см. главу 12). Даже не имея генетических заболеваний, мы в конечном итоге умрем от износа митохондрий. Вполне вероятно, что время функционирования митохондрий в долгоживущих клетках, таких как нейроны или клетки сердечных и скелетных мышц, примерно соответствует максимальной продолжительности жизни человека – от 115 до 120 лет.

Немногие люди проживают отпущенный человеку срок. Даже в западных странах большинство людей умирают в возрасте 70 или 80 лет от болезней, чаще всего имеющих генетическую основу. Зачем продлевать максимальную продолжительность жизни, если лишь единицы смогут этим воспользоваться? Поэтому в следующей главе мы поговорим о том, как функция митохондрий связана с возрастными заболеваниями, такими как рак и сердечно-сосудистые заболевания. Есть ли между ними связь и можно ли как-то отсрочить начало

этих болезней путем замедления процесса старения?

Если можно отсрочить развитие *конкретных* заболеваний путем воздействия на *общий* механизм, акцент современной медицины на поиске генетических причин заболеваний окажется необоснованным. Возбуждение от реализации проекта по секвенированию генома человека и наша сосредоточенность на правах отдельных людей стимулируют развитие индивидуальной медицины. Чрезвычайно большое внимание уделяется минимальным генетическим различиям между людьми, таким как полиморфизмы одного нуклеотида (различие всего одного основания в конкретном участке ДНК). Я подозреваю, что мы можем запутаться в деталях и сбиться с пути. Если замедление процесса старения может отсрочить развитие заболеваний у столь разных видов, как нематода, дрозофилы, крыса, обезьяна и, возможно, человек, следует искать общность, а не различия. В следующей главе мы поговорим о том, не является ли поиск связи между генами и лекарствами тупиковым направлением.

Глава четырнадцатая. За пределами генов и судьбы. «Двойной агент» в теории старения и развития заболеваний

Эдип убил отца и женился на матери. Сделал он это по незнанию: новорожденным ребенком его бросили на верную смерть, и вырос он в чужой земле. По незнанию вернулся он в родные края, где стал хорошим и достойным правителем, но судьба его была жестока. Его ужасный жребий был оглашен старым прорицателем Тиресием:

> «На слепоту взор ясный променяв, на нищенство – державное раздолье, изгнанником уйдет он на чужбину, испытывая посохом свой путь. Узнает он, что он своим исчадьям – отец и брат, родительнице – вместе – и сын, и муж, отцу же своему – соложник и убийца»[79].

Когда я впервые читал великую трагедию Софокла, я изумлялся тому, как мало в ней фрейдизма. Когда Эдип узнает истинную суть своих поступков, он ослепляет себя и отправляется странствовать, исполняя пророчество. Это не похоже на действия человека, возжелавшего собственную мать. Интересно, что его мать и одновременно жена Иокаста ведет себя более двусмысленно. Она первая понимает, что произошло, и старается скрыть правду. Только когда она видит, что Эдип все знает, она проклинает его и вешается. Спрашивается, не продолжила бы она играть в прежнюю игру, если бы не открылась правда? Хотя Софокл и вел эту побочную линию, он не уделял ей большого внимания. Самым поразительным элементом «Царя Эдипа», да и греческой трагедии в целом, является сила судьбы. Персонажи, даже самые красноречивые, – всего лишь куклы. Их мотивы не имеют значения. Попытка Иокасты не замечать знаков судьбы иллюстрирует невыполнимость этого плана и неминуемое наказание.

---

79 *Софокл* . Царь Эдип (пер. Ф. Ф. Зелинского)

Миллионы современных людей изучают свой гороскоп в ежедневных газетах, и некоторые даже верят в него, но в целом с приходом христианства идея неизбежности судьбы покинула человечество. С тех пор как Адам и Ева вкусили яблока с древа познания, человечество вынуждено страдать или благоденствовать по собственной воле. Лежащее в основе христианской веры понятие греха незнакомо древним грекам: разве можно сказать, что Эдип согрешил, если он был приговорен оракулом еще до рождения? Для христиан грех – это выбор, и судят нас на основании сделанного нами выбора. Это различие очень явственно прослеживается в трагедии. У Шекспира ощущение трагедии совсем иное, нежели у греков. Гамлет все время стоит перед выбором, включая самый главный вопрос: «Быть или не быть?» Ужасная финальная сцена – результат стечения обстоятельств. Трагедия Гамлета заключается в том, что все можно было предотвратить. Можно представить себе сатирический вариант сценария, в котором какой-то посредник помогает обеим сторонам найти общее решение. Для Эдипа это невозможно. Вообще говоря, такой посредник был – это Иокаста, но у нее ничего не вышло. Какое же мы трагическое племя! Трагедия Эдипа заключается в неизбежности, трагедия Гамлета – в возможности все изменить. Но спустя две тысячи лет после того как христиане сделали свой выбор, нас потрясает неизбежность греческой трагедии.

Впервые со времен Античности к нам возвращается ощущение неизбежности судьбы. Вместо предопределенности греческого театра – предопределенность, открытая современной генетикой. Все слышали о «генах болезней сердца», «генах рака» или «генах болезни Альцгеймера». Совсем немногие люди, включая ученых, имеют четкое представление о том, что именно делают эти гены, но мы все равно относимся к ним с подозрением. Мы сопротивляемся вмешательству страховых компаний, желающих узнать наш генетический багаж, чтобы предсказывать наше будущее, но наше сопротивление скорее вызвано нежеланием впускать посторонних в свою жизнь, а не с недоверием к предсказательной силе генетики. Люди принимают на веру, что при наличии «гена рассеянного склероза» им не избежать рассеянного склероза. Неизбежность генетики для нас сегодня – как неизбежность судьбы для древних греков. Эта аналогия усиливается из-за нашей неспособности влиять на ход многих заболеваний. Многие люди предпочитают не знать того, чего нельзя изменить. Тиресий верно заметил две тысячи лет назад: «О знанье, знанье! Тяжкая обуза, когда во вред ты знающим дано!»

Многие авторы пытаются возражать против идеи о «генах заболеваний». Гены служат для развития заболеваний не больше, чем самолет для авиакатастрофы. Но гены, как и самолеты, могут повести себя нежелательным образом. Исторически сложилось так, что врачи воспринимали это как данность, как часть человеческой судьбы. Человеческое тело устроено невероятно сложно, так что сломаться оно может в самых разных местах. Гены – лишь одно такое место. Если ген ведет себя «неправильно», получается хаос. Классический пример – развитие рака. Несколько случайных мутаций – и человека ждет ужасная судьба. Достаточно, чтобы такие мутации произошли лишь в одной из 15 миллионов миллионов наших клеток. И для этого нет никакой очевидной «причины», кроме невезения, загрязнения окружающей среды или генетической предопределенности.

Проект «Геном человека» был реализован именно в таком ключе: гены могут работать плохо и вызывать болезнь. Следовательно, чтобы лечить больных, нужно найти «плохой» ген и заставить его работать хорошо. Сегодня это еще невозможно, но в скором времени мы, безусловно, будем пользоваться достижениями генной терапии. Требуется только заменить негодный ген

хорошей новой копией – замените карбюратор, и машина заработает. Действительно, многие патологии, связанные с нарушением функции одного-единственного гена, например гемофилия или мышечная дистрофия, могут поддаваться такому лечению. Гемофилия вызвана мутацией гена фактора VIII, отвечающего за свертывание крови, так что этот белок не синтезируется. Его можно ввести больному с помощью переливания крови или встроить нормальный ген с помощью генной терапии. На этом пути существует множество практических сложностей, но в концептуальном плане все понятно: нужно обеспечить наличие правильного количества фактора VIII в правильное время.

Однако заболевания, вызванные повреждениями одного-единственного гена, встречаются сравнительно редко. Большинство заболеваний, особенно возрастных, связано с активностью множества генов. Очень часто вообще нет никакого генетического «дефекта». Эту ситуацию нельзя описать в черно-белом цвете – между работающим и неработающим геном есть множество оттенков серого. Смотрите сами: ген кодирует белок. Если в процессе эволюции происходит изменение последовательности гена, изменяется структура белка. Иногда новый белок вообще не работает, и в таком случае, если это важный белок, данный ген удаляется естественным отбором. Иногда изменение последовательности гена не влияет на функцию белка, он просто оказывается чуть-чуть другим[80]. Но могут возникать варианты белка, функциональные в большей или меньшей степени. В конкретных условиях какой-то вариант работает лучше остальных, но это не означает, что другие «дефектны». Измените условия, и альтернативная форма может стать более эффективной. Все согласны, что трактор не приспособлен для езды по городу, но отлично работает в сельской местности. Допустим, вы переезжаете в город и сохраняете свой трактор, поскольку на машину нет денег. Конечно, вам будет труднее передвигаться, чем раньше, но все же лучше, чем ходить пешком. Трактор-то работает.

Различные рабочие версии гена называют *полиморфными аллелями* . Их значение трудно переоценить – это молекулярная основа вариабельности и адаптации, сама суть индивидуальности. Генетическое различие между людьми заключается не в различии между генами, а в едва заметном различии версий одних и тех же генов. В среднем в нашей ДНК встречается от одной до десяти замен на тысячу нуклеотидов – это так называемый полиморфизм одиночных нуклеотидов (SNP (произносится «снип»), от single-nucleotide polymorphism)). Исследователи продолжают составлять базы данных SNP, но работа эта огромная: в геноме человека их содержится около миллиона. Рекомбинация и перетасовка SNP в результате полового размножения являются одной из причин нашего бесконечного генетического разнообразия. По той же причине эти последовательности влияют на нашу подверженность заболеваниям и реакцию на лечение.

---

[80] Последовательность одного и того же гена у организмов разных видов может иметь замены почти в любом месте, но функция белка при этом сохраняется. Различия последовательности связаны с «дрейфом генов»: мутации, не влияющие на функцию белка, передаются следующим поколениям, и со именем происходит расхождение видов. Наличие консервативной функции гена, свидетельствующее об эволюционном родстве организмов, проявляется в сохранении трехмерной структуры белка и конкретных («консервативных») аминокислотных остатков в его активном центре. Несмотря на различия, такие белки могут работать одинаково эффективно. Я думаю, что в миллионе видов организмов можно найти миллионы различных работающих версий одного и того же гена.

В результате селективного давления в ходе эволюции некоторые полиморфные гены (определенные конфигурации SNP) начинают преобладать в популяции. Селективное давление может размывать границы между патологическим процессом и эволюционным равновесием. Наши гены в таком случае вынуждены наилучшим образом выполнять плохую работу. В предыдущих главах мы уже рассматривали примеры состояний, которые, по сути, не являются патологическими. Например, нечувствительность к инсулину при диабете является реакцией генов на тяжелые времена, и эта реакция подвергалась отбору на протяжении многих поколений. Патологией она становится тогда, когда людям с «бережливым» генотипом навязывают высококалорийную диету западного типа. Серповидно-клеточная анемия и талассемия защищают от малярии за счет небольших изменений в структуре гемоглобина. Распространенность этого вида анемии очень высока в эндемичных по малярии районах, поскольку носители соответствующего гена не страдают от анемии, но защищены от малярии. Пока мы не знаем, сколько других потенциальных заболеваний сохраняется в генетическом пуле человечества из-за того, что эти версии генов одновременно обеспечивают какие-то преимущества.

Вот такая любопытная ситуация: наши гены могут вызывать заболевания, хотя, по сути, они совершенно нормальны. Они просто вариабельны. Лечить больных с учетом генетического полиморфизма – это значит заявить, что все люди различны и к каждому требуется индивидуальный подход. Фактически именно это и заявляют лидеры ведущих фармацевтических компаний. Многие достойные люди, такие как сэр Ричард Сайкс, бывший руководитель корпорации GlaxoSmithKline, говорят нам о революции в медицине. Мы ошибаемся, если считаем, что существует такая вещь, как болезнь Альцгеймера: на самом деле, есть целый калейдоскоп обманчивых состояний, вызванных уникальными комбинациями полиморфных генов. Эти комбинации вызывают целый спектр заболеваний, которые на первый взгляд «выглядят» одинаково («похожи на болезнь Альцгеймера»), но в реальности совершенно различны и могут по-разному поддаваться лечению. Именно поэтому, как нам говорят, нам пока не удается продвинуться в лечении подобных заболеваний: конкретный тип лечения конкретного человека может одновременно приводить к желательным и к нежелательным ответам. Мы уже умеем искать гены, предрасполагающие к появлению тех или иных заболеваний, теперь нужно заняться анализом целых геномов. Когда нашей мишенью станет индивидуальный генотип, лечение будет еще более специализированным. Новые «бестселлеры» среди лекарств подведут нас к генной терапии, направленной на лечение конкретных людей.

В этом заключается идеология развивающегося направления *фафмакогеномики* , и горе тому, кто скажет, что оно никуда нас не ведет. А ведь это так. Отдельные гены или даже генотипы могут объяснять предрасположенность к распространенным возрастным заболеваниям, но в более широком плане это не так. Представьте себе, что вы переходите улицу. Теоретически вы можете оказаться под колесами автомобиля. Ваша жизнь зависит от вашего поведения: если вы выходите на оживленную дорогу, не остановившись и не оглядевшись, вы с гораздо большей вероятностью погибнете под колесами, чем если встанете у пешеходного перехода, ожидая остановки транспорта. Число смертей на дорогах можно уменьшить с помощью ограничения скорости, «лежачих полицейских», более совершенной дорожной разметки, подземных или надземных переходов, образовательных бесед с населением и штрафов за вождение в нетрезвом виде. Если бы все эти маленькие изменения контролировались генами, воздействие на каждый ген

способствовало бы небольшому, но положительному влиянию на количество дорожных происшествий. Но значительного снижения смертности можно достичь только путем влияния на все «гены» одновременно, и даже при этом наверняка какое-то количество людей будет гибнуть в авариях. Единственный способ полностью предотвратить дорожные аварии заключается в полном запрещении автомобилей. Аналогичным образом, мы можем разыскивать гены, ответственные за предрасположенность к заболеваниям, и, влияя на них, в какой-то степени снижать профиль риска, но единственный способ полностью предотвратить старческие заболевания заключается в *предотвращении старения* . Является ли эта идея столь же нелепой, как запрещение автотранспорта, или мы можем продвинуться в этом направлении?

Этот вопрос возвращает нас к связи между старением и старческими заболеваниями. В последней главе мы говорили о том, что существует процесс старения, практически наверняка не связанный с возрастными заболеваниями, который заключается в нарушении целостности клеток в результате митохондриального дыхания. Мы видели, что митохондриальное дыхание определяет верхний предел нашей продолжительности жизни на уровне 115 или 120 лет. Но верно ли обратное? Если старение не зависит от возрастных заболеваний, означает ли это, что эти болезни не связаны со старением? Другими словами, будем ли мы страдать от старческого слабоумия или болезней сердца, если не будем стареть? Повышает ли старение риск развития заболеваний? Это кажется вполне логичным, но выводы могут оказаться весьма серьезными. Остановив старение, мы сможем остановить многие заболевания, вне зависимости от того, есть ли у нас генетическая предрасположенность к ним или нет.

Если риск развития заболеваний повышается с возрастом, нам следует попытаться ответить не на вопрос, почему какой-то вариант гена способствует развитию болезни Альцгеймера, а *почему его влияние не проявлялось до старости* ? Врачи редко формулируют вопрос таким образом – они пытаются лечить людей, уже страдающих от тех или иных недугов, но эволюционные биологи ставят вопрос именно так. С возрастом повышается вероятность внезапной смерти, поэтому снижается эволюционное давление, направленное на сохранение физиологических функций организма. Естественный отбор не может устранить гены, ответственные за появление болезни Альцгеймера, в 140 лет, поскольку никто из нас столько не живет. Селективное давление прекращается. Вывод такой, что возрастные заболевания вызваны патологическим поздним влиянием генов, которые сохраняются в общем пуле генов по той причине, что их поздние негативные проявления уравновешены позитивными проявлениями на более ранних этапах жизни. Существует компромисс между ранними преимуществами и поздними недостатками. В этом суть теории антагонистической плейотропии, о которой мы говорили в главе 12. Мы выяснили, что эта теория не объясняет суть процесса старения (поскольку не учитывает наблюдающиеся в природе изменения продолжительности жизни), но может объяснить происхождение возрастных заболеваний.

В рамках теории антагонистической плейотропии обычно принимается, что наши гены не соответствуют нашему образу жизни. Полмиллиона лет мы эволюционировали как охотники и собиратели. Кочевой образ жизни сопровождался неделями или месяцами голодания. Затем, несколько тысяч лет назад, мы изобрели сельское хозяйство. Появилось намного больше еды, но она стала однообразной и неполноценной. Например, рис является хорошим источником углеводов и некоторых белков, но в нем нет многих нужных белков

и витаминов. Это повлияло на здоровье людей. Палеонтологические исследования показывают, что первые земледельцы были менее здоровыми, чем их предшественники охотники и собиратели. Но при этом увеличение количества продовольствия в целом способствовало росту численности населения. Люди стали жить сообща в деревнях и городах. Появились заразные болезни. Эпидемии уничтожали население целых городов. На протяжении нескольких тысячелетий самое сильное селективное давление на геном человека оказывали инфекционные заболевания. Генотип обитателей целых континентов формировался под влиянием таких болезней, как малярия. Прямой результат – высокая частота распространения серповидно-клеточной анемии в странах Азии и Африки. Вероятно, с началом развития сельского хозяйства меньше людей голодало, но многие умирали молодыми от инфекционных заболеваний.

Ситуация начала изменяться несколько сотен лет назад. Улучшение санитарных условий, качества питания и лечения создало славный новый мир, в котором большинство надеется прожить 70 лет и даже больше. Две сотни лет – это всего десять поколений, слишком мало, чтобы привыкнуть к новой жизни. Мы мало двигаемся, переедаем. На протяжении полумиллиона лет наши гены привыкали к скудости продовольствия и на протяжении тысячелетий – к борьбе с инфекцией, но теперь оказались в новой западне. Генетически мы были приспособлены извлекать максимум из небогатой внешней среды, но оказались в центре изобилия. Когда мы молоды, это не вызывает проблем, но с возрастом злоупотребление этим изобилием нас подводит. Теория антагонистической плейотропии гласит, что это очень плохо: после 40 или 50 лет селективное давление становится ничтожным. Пока такие состояния, как ожирение, не начнут влиять на репродуктивную функцию, не будет никакого селективного давления. Таким образом, наши гены приговаривают нас к гибели в море изобилия. Какай печальный сценарий!

Кое-что в этой пессимистической картине верно, но есть и несколько несоответствий. Для начала: возрастные болезни всегда поджидали тех немногих, кто доживал до преклонных лет; они существовали всегда, а не появились несколько столетий или тысячелетий назад. Более того, такие же болезни настигают и стареющих животных, и не только в неволе, где животные могут переедать, но и в дикой природе, когда рядом нет хищников. Стареющие мыши страдают от тех же недомоганий, что и стареющие люди. Суставы теряют подвижность, кожа покрывается морщинами, утрачивается способность обучаться и запоминать, иммунная система вырождается, чаще возникают сердечно-сосудистые заболевания и рак. Если рассматривать один параметр, такой как количество перекрестных сшивок между волокнами коллагена в коже (вызывающих появление морщин), различия между старым человеком и старой мышью совсем невелики. Проявления старости удивительно похожи. Разница в скорости. Мыши и крысы проходят через последовательность возрастных изменений на протяжении четырех лет, у нас этот процесс длится 70 лет.

Аналогичная картина наблюдается и у других животных: спектр возрастных изменений очень похожий, разница только в скорости. Крошечные нематоды живут лишь несколько недель, но и у них можно обнаружить знакомые нам признаки старения: они медленнее движутся и едят, перестают размножаться, их внешняя кутикула сморщивается, а в теле накапливается флуоресцентный возрастной пигмент липофусцин – как у нас в нейронах и мышечных клетках. Долгожители, например некоторые птицы, которые живут более сотни лет, тоже демонстрируют дегенеративные признаки старения, включая ригидность суставов, застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, катаракту и различные виды рака. Но весь животный мир не

может быть не в ладу с окружающим миром! Возрастные изменения должны объясняться еще какими-то факторами, а не просто несоответствием между генами и окружающей средой.

Естественно, неприятности антагонистической плейотропии не обязательно связаны с нашим несоответствием внешнему миру. В главе 12 мы обсуждали болезнь Хантингтона, которая представляет собой пример плейотропии в действии: едва заметное повышение плодовитости в юности вызывает катастрофическую потерю жизненных сил в последующие годы. К питанию это не имеет никакого отношения: этот эффект связан с одним-единственным геном. Если у нас есть ген хантингтина, болезнь разовьется вне зависимости от того, что мы едим. Что-то похожее можно сказать и о некоторых других болезнях. Некоторые варианты полиморфных генов, например аллель *ApoE4* гена *ApoE* , увеличивает вероятность развития болезни Альцгеймера[81]. Одна копия гена *ApoE4* , повышающего риск развития заболевания в четыре раза, имеется у каждого четвертого человека. Два процента населения получают по наследству двойную дозу, что увеличивает риск заболевания в восемь раз. Казалось бы, ген, встречающийся в популяции с такой высокой частотой, должен давать какие-то преимущества в молодые годы. Но пока преимущества носительства гена *ApoE4* неизвестны. Ясно только, что дополнительный риск деменции не является достаточным основанием, чтобы лишить человечество аллели *ApoE4* . Можно лишь догадываться, сколько других заболеваний старческого возраста, среди которых почти все имеют генетический компонент, в этом отношении аналогичны болезни Альцгеймера.

Подождите минуточку! В начале главы я заявлял, что выявление генов-виновников не поможет излечивать людей с болезнью Альцгеймера или с другими возрастными заболеваниями. Вместо этого мы должны попытаться замедлить процесс старения в целом. Секрет заключается в теории антагонистической плейотропии. Суть идеи понять легко, но есть одно затруднение: *когда* наступает «поздний» эффект? В какой момент нашей жизни гены перестают оказывать положительное действие и начинают влиять отрицательно? Следует ли измерять «время проявления отрицательного эффекта» в годах или в каких-то других единицах? Если речь идет о годах, эффект антагонистической плейотропии можно проиллюстрировать на примере судьбы Эдипа. Если мы имеем две копии гена *ApoE4* , болезнь одолеет нас в назначенный час, и мы столь же бессильны остановить ее, как остановить само время. Но если эффект зависит от *возраста* , а не от времени, трагедия болезни Альцгеймера связана со *старостью* , с переходом возрастного порога, а не со временем, которое требуется для достижения этого порога. Тогда наша судьба, как судьба Гамлета, зависит от нашей истории, от достижения порога, а не неизбежна, как судьба Эдипа.

В случае болезни Альцгеймера наличие порога может объяснять значительные вариации возраста, в котором начинает проявляться заболевание. Наличие аллели *ApoE4* сдвигает наступление болезни к более раннему возрасту, так что люди с двумя копиями *ApoE4* с большой вероятностью окажутся больны

---

[81] В человеческой популяции чаще других встречаются три аллели *гена ApoE* : *ApoE2* , *ApoE3* и *ApoE4* . Они кодируют разные версии белка аполипопротеина Е, который участвует в доставке липидов и холестерина в клетки тела. По этой причине ген *ApoE* влияет и на риск развития инфаркта и инсульта. Пока неизвестно, как этот ген связан с развитием болезни Альцгеймера, хотя считается, что аполипопротеин Е каким-то образом участвует в репарации нейронов. По-видимому, продукт гена *ApoE4* усиливает отложение амилоида – основного компонента бляшек, обнаруженных в головном мозге людей с болезнью Альцгеймера.

к 65 годам. Однако наличие двух копий *ApoE4* не усиливает тяжесть заболевания и не меняет характер и скорость его течения. Болезнь протекает так же, только начинается раньше. В этом смысле *ApoE4* не «вызывает» болезнь, а скорее, приближает ее наступление. Это указывает на существование порогового возраста: за порогом болезнь развивается одинаково, вне зависимости от того, какую аллель *ApoE* вы имеете. Значение этого порогового возраста лежит в диапазоне от 60 до 140 лет[82]. Как сказал Эйнштейн, время относительно, но в случае старения – относительно чего?

Каждый из нас видел людей, которые состарились хорошо и которые состарились плохо. Существует разница между биологическим и хронологическим возрастом. Средняя продолжительность жизни 75 лет подразумевает значительный разброс продолжительности жизни отдельных людей. Иногда люди умирают в 50 лет от таких возрастных заболеваний, как инфаркт или рак, а иногда доживают до 100 лет. Так имеет ли смысл определять среднюю продолжительность жизни по хронологическому, а не по биологическому возрасту? Биологический возраст можно оценивать по-разному, но надежный способ заключается в определении *окислительного повреждения* отдельных клеток и тканей. Люди, в добром здравии дожившие до 100 лет, часто имеют ДНК, липиды и белки в таком же состоянии, что и больные люди в 50 лет.

Чтобы яснее представить себе, о чем идет речь, рассмотрим популяцию клеток, подвергающихся облучению. Предположим, в среднем клетки умирают после 100 «ударов». При двукратном повышении интенсивности излучения клетки получают 100 «ударов» за половину исходного времени, то есть «стареют» в два раза быстрее. Время – неподходящая мера их возраста, гораздо более адекватным параметром является число «ударов». В данном случае это число отражает биологический возраст клеток.

В этой главе я хочу показать, что в определении риска развития заболеваний важнейшую роль играет биологический возраст организма. Наш биологический возраст определяется количеством перенесенных нами «ударов». А оно, в свою очередь, определяется тем, насколько мы умеем контролировать кислород, точнее, окислительный стресс в организме. Другими словами, старость определяется не годами, а окислительным стрессом, который имеет тенденцию усиливаться со временем. Таким образом, мы научимся предупреждать дегенеративные заболевания, если сможем предотвратить окислительный стресс. Чтобы найти лекарство от деменции, нужно забыть о генах, повышающих подверженность деменции, а заняться поиском генов (или других факторов), которые могут защитить от окислительного стресса. И тогда мы сможем бороться не только с деменцией, но и с другими возрастными заболеваниями, такими как рак и диабет.

При общем ограничении расходов на систему здравоохранения правительства и фармацевтические компании тратят миллиарды долларов в год на развитие индивидуального подхода к лечению. Существует опасность, что нас перегрузят подробностями, но лишат общего видения ситуации: мы все стареем примерно одинаковым образом. Задача замедления старения не сложнее задачи преодоления деменции, а возможно, значительно проще.

---

[82] Отвечая на вопрос о факторах риска болезни Альцгеймера, сэр Ричард Сайкс вызвал у слушателей улыбку, когда заявил, что люди с наименьшим риском, имеющие две аллели *ApoE2* , все равно заболеют в возрасте 140 лет.

Многие наблюдения подтверждают идею о том, что возрастные заболевания связаны со старостью как с состоянием организма, а не с прожитыми годами. Мы уже обсуждали, что представители разных видов организмов стареют с разной скоростью, однако страдают от одних и тех же недугов. Аналогичные, хотя и менее значительные, вариации наблюдаются внутри видов. Ионизирующее излучение или курение повышают скорость старения и вероятность таких возрастных заболеваний, как рак. Синдромы ускоренного старения типа синдрома Вернера сопровождаются такими ранними симптомами разрушения организма, как катаракта, мышечная дистрофия, потеря костной массы, диабет, атеросклероз и рак. Больные обычно умирают от возрастных заболеваний в возрасте около 40 лет. Напротив, здоровое питание снижает риск развития многих возрастных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, рак и деменцию. Такой же эффект достигается при переходе на низкокалорийную диету, которая, по крайней мере у грызунов, замедляет ослабление физической активности, обучаемости, иммунных реакций, ферментативной активности, транскрипции генов, гормонального статуса, синтеза белков и переносимости глюкозы. Мы также видели, что активизация синтеза таких ферментов, как супероксиддисмутаза и каталаза, замедляет старение дрозофил, улучшая функционирование организма насекомых в старости.

Из всего сказанного следуют два важных вывода. Во-первых, возрастные заболевания связаны со старением организма вне зависимости от прожитых лет. Во-вторых, факторы, влияющие на скорость старения, определяют, *когда* мы начинаем страдать от болезней. Если старение замедлено, возрастные заболевания начинаются позже; если старение ускорено, они проявятся в среднем возрасте. Другими словами, болезни одни и те же в любом случае, меняется только время их наступления. И если сделать еще один шаг, можно сказать, что с эволюционной точки зрения легче изменить скорость старения, чем избавить нас от всех возрастных заболеваний: животные имеют разную продолжительность жизни, но одни и те же болезни. Эта точка зрения противоречит идеологии современных медицинских исследований. Об этом говорил Том Кирквуд на заключительной ритовской лекции службы Би-би-си в 2001 г.:

> «Идея о том, что наука должна поставить себе цель отсрочить такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, не обязательно удлиняя при этом продолжительность жизни, стала чем-то вроде заклинания для „компрессии смертности“. Цель такого подхода – максимально сжать длительность плохих событий, происходящих с нами в конце жизни. Другой способ решить проблему заключается в том, чтобы удлинить здоровый период жизни, сохраняя продолжительность жизни такой, какая она есть. В целом, кажется, люди считают этот способ более обнадеживающим, чем удлинение жизни, которое предлагают нам ученые. Однако „компрессия смертности“ зависит от того, насколько мы сможем отделить болезни от процесса старения».

Если мы признаем, что старость и болезни в природе неотделимы друг от друга, мы не сможем разделить их и в медицине. Попробуйте отделить визг от свиньи или разум от мозга. Если наши попытки увеличить продолжительность «здоровой жизни» при сохранении общей продолжительности жизни никуда не ведут, что еще мы можем предложить? В конце концов, мы знаем, что наши

гены повышают подверженность возрастным заболеваниям. И нам даже удается иногда на несколько лет отсрочить развитие таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, диабет и рак. Если мы свернем с этого пути, что же нам останется?

Ответ кроется в постоянно возрастающем объеме информации в трех основных сферах исследований, о которых мы уже говорили в предыдущих главах. Однако проблема в том, что эти три сферы мало перекрываются между собой. Совсем немногие ученые уверенно чувствуют себя за пределами собственной области знаний. Поскольку специализация медицинских исследований усиливается все больше и больше, становится все труднее, но и важнее преодолевать границы собственной компетенции. Возможно, в этом и состоит главная роль научной литературы: писатели должны передавать собственный опыт, но эксперты могут контролировать полет их фантазии. Лично я могу рассказать только то, что знаю на основании работ других людей, но в литературе я не нахожу признаков синтеза трех областей. Поэтому я на свой страх и риск выдвигаю собственные идеи.

Первая подсказка относится к митохондриальной теории старения: окислительный стресс постепенно усиливается на протяжении нашей жизни, особенно в митохондриях, и этот процесс является *причиной* старения (а возможно, и возрастных заболеваний). Данному заявлению противоречат два обстоятельства. Во-первых, на практике довольно трудно измерить окислительный стресс, а некоторые исследователи вообще не верят в его существование. Я надеюсь, что в главе 13 я убедил вас в том, что митохондрии вполне способны усиливать окислительный стресс и что именно это является причиной старения. Но нам еще предстоит установить, могут ли изменения в митохондриях вызывать возрастные заболевания. Второе обстоятельство преодолеть сложнее: нам практически не удается блокировать предполагаемое усиление окислительного стресса путем приема антиоксидантов. Это служит основанием для утверждения, что окислительный стресс не усиливается или его усиление не имеет выраженных последствий. Но такая логика примитивна. Вполне возможно, что пищевые антиоксиданты не справляются с этой функцией – просто *не могут* с ней справиться. В главе 10 я уже обращал ваше внимание на то, что пищевые добавки антиоксидантов – не панацея. Более того, они могут подавлять клеточный ответ на окислительный стресс при участии таких белков, как гемоксигеназа и металлотионеин. Итак, из первой группы фактов следует двойной вывод: с возрастом окислительный стресс усиливается, но пищевые антиоксиданты обеспечивают нам лишь незначительную защиту.

Вторая подсказка, относящаяся к механизмам передачи сигналов в клетке, касается неспособности пищевых антиоксидантов увеличить продолжительность жизни. Передача сигнала столь же важна для функционирования клетки, как электронные средства коммуникации для жизни современного общества. Химические сигналы контролируют экспрессию (включение и выключение) генов, как информация контролирует наше поведение в обществе. Деление клетки, ее превращение в нейрон, смерть или опухолевая трансформация, секреция гормонов или всасывание соли зависят не от генов. Все клетки нашего тела имеют одни и те же гены. Однако поведение конкретной клетки зависит от того, какие гены в ней активированы, а это определяется получаемыми ею сигналами. Сигналы превращаются в ответные реакции при участии транскрипционных факторов – регуляторных белков, которые связываются с ДНК и направляют транскрипцию конкретных генов. В главе 10 мы говорили о том, что активность ряда важных транскрипционных факторов зависит от их окислительного состояния. Многие типы физиологического стресса, например инфекция, излучение и воспаление, приводят к *усилению окислительного*

стресса . Такие транскрипционные факторы, как NFκB и Nrf-2, окисляются и перемещаются в ядро, где связываются с ДНК и координируют транскрипцию «стрессовых генов»[83]. Продукты этих генов опосредуют сопротивление стрессу. Таким образом, вторая подсказка противоречит первой: какая-то степень окислительного стресса *необходима* клеткам для реализации ответа на физиологический стресс. Блокируя окислительный стресс, мы можем повысить восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Поэтому вполне возможно, что наша нечувствительность к высоким дозам пищевых антиоксидантов объясняется тем, что они мешают нашей нормальной реакции на стресс.

Третья подсказка следует из теории антагонистической плейотропии, постулирующей наличие компромисса между негативным эффектом генов в старости и их позитивным эффектом в молодости. Впервые эту мысль высказал Джордж К. Уильямс в 1957 г., и с тех пор она была принята большинством эволюционных биологов, но не врачами. Роль плейотропии в развитии возрастных заболеваний обсуждалась Уильямсом и врачом Рандольфом Нессе в поучительной книге «о новой теории дарвинистской медицины» «Почему мы болеем», впервые опубликованной в 1994 г. Бóльшая часть выдвинутых в книге утверждений подкрепляется живыми примерами, но раздел, посвященный плейотропии, меня разочаровал. Разговор на эту тему ведется на примере болезни Альцгеймера, гемохроматозов (при которых накопление железа предотвращает анемию в молодости, но вызывает осложнения в среднем возрасте (см. главу 10)) и одного или двух других заболеваний. Авторы цитируют эволюционного антрополога и врача Пола Терка, который считает, что в старости ослабевает вся иммунная система и молекулы-окислители, выделяемые иммунными клетками для уничтожения микробов, могут повреждать организм хозяина. Однако Терк, который, как мне кажется, в этом совершенно прав, не завершает свою мысль. Его теория не может объяснить, почему мышь умирает от возрастных заболеваний в четыре года, а не в 70, как мы. В более позднем учебнике по эволюционной медицине, созданном на основе прошедшей в Швейцарии в 1997 г. конференции, говорится, что «на данный момент известно всего несколько примеров компромисса». Таким образом, несмотря на теоретическую пользу третьей подсказки, пока нам известно лишь несколько примеров плейотропного эффекта. Не упустили ли мы чего-нибудь?

Я предполагаю, что существует компромисс между окислительным стрессом как элементом сигнального пути, необходимым для борьбы с инфекцией, и окислительным стрессом как причиной старения. Возрастные заболевания – это цена, которую мы платим за возможность бороться с инфекциями и другими формами стресса в молодости. В обоих случаях «тайным агентом», контролирующим милицию, является окислительный стресс. Но результаты диаметрально противоположны: сопротивляемость болезни в юности и подверженность болезни в старости. Двойственная роль окислительного стресса важна в обоих случаях, вот почему я говорю о «*двойном агенте* » в теории старения и развития заболеваний (рис. 12).

Но дело в том, что окислительный стресс является *необходимой* частью

---

[83] NFκB перемещается в ядро только в окисленной форме. Однако в ядре он должен восстановиться до своего исходного состояния, иначе он не может связаться с ДНК. Таким образом, действие NFκB регулируется на каждой стадии, и для этого клетка должна сохранять контроль над окислительным состоянием ядра. При окислении и ядра, и цитоплазмы клетка, скорее всего, не может реагировать должным образом и погибает.

нашей реакции на инфекцию: без этой реакции организм не может защищаться от патогенов. Окислительный стресс активирует такие транскрипционные факторы, как NFκB, который координирует широкий спектр реакций, вызывающих воспаление и сопротивление стрессу[84]. К сожалению, усиление окислительного стресса в старости тоже приводит к активации NFκB. Устранить инфекцию в молодости гораздо важнее, чем воспаление в старости. Мы не можем избавиться от NFκB (мы погибнем от инфекционных заболеваний), но его способность вызывать воспаление смещает равновесие в организме по мере того, как мы стареем. Именно этот сдвиг равновесия, а не прожитые годы отвечает за негативные плейотропные эффекты других генов.

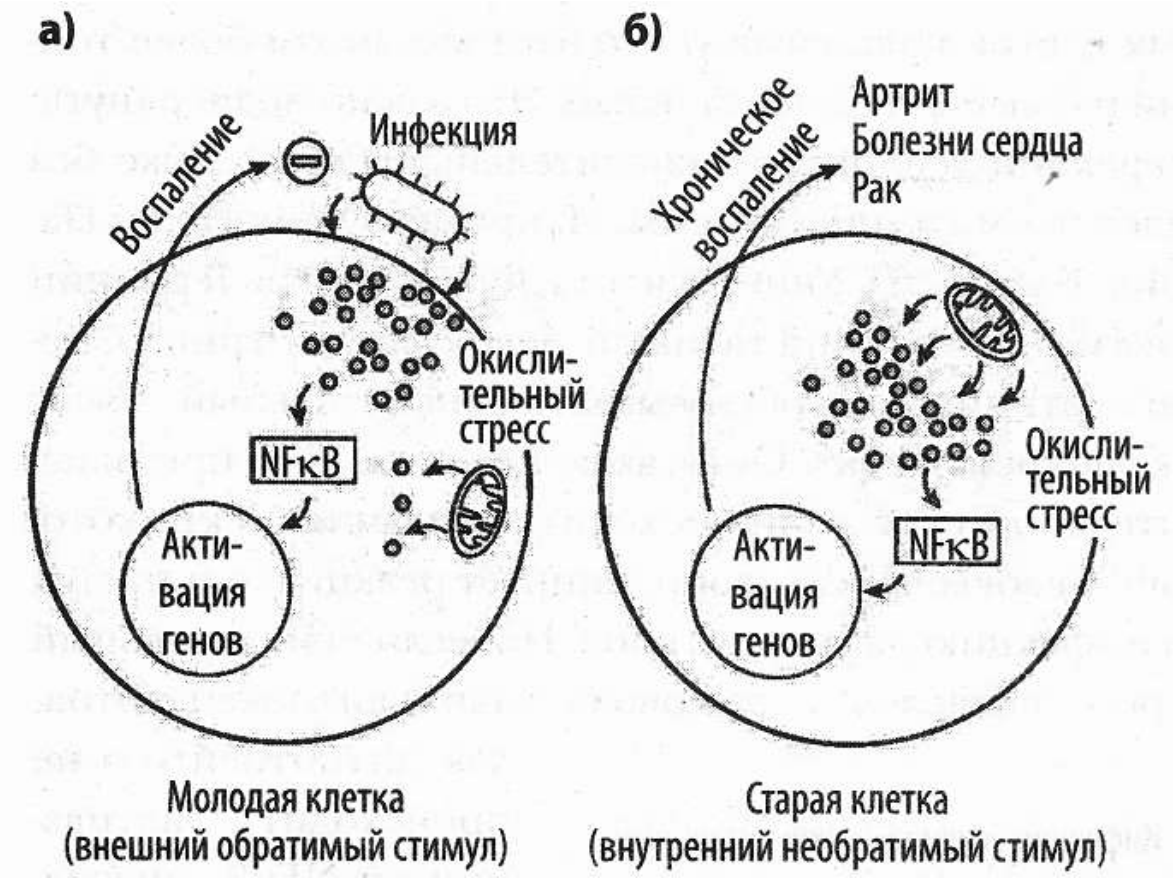


Рис. 12. **Роль «двойного агента» в теории старения. В молодости (а) инфекция (внешний обратимый стимул) приводит к усилению окислительного стресса. Окислительный стресс активирует NFκB, который перемещается в ядро, где регулирует транскрипцию генов стрессовых и воспалительных белков, таких как фактор некроза опухоли и NO-синтаза. Когда источник стресса ликвидирован, окислительный стресс снижается до обычного уровня. В старости (б) такой же окислительный стресс вызывает поврежденные митохондрии (внутренний необратимый стимул), что тоже приводит к**

[84] NFκB – не единственный транскрипционный фактор, участвующий в реакции на окислительный стресс; в процессе также задействованы Nrf-2, AP-1, Rel-1, P53 и некоторые другие факторы. Однако в медицинских кругах NFκB буквально стал синонимом реакции на стресс, поэтому я сосредоточил внимание именно на нем.

активации NFκB и воспалительной реакции. Но в данном случае стимул остановить невозможно, так что воспаление становится хроническим. Этот процесс вносит вклад в развитие старческих заболеваний, а также ослабляет острый ответ на инфекцию и другие виды физического стресса. Поскольку окислительный стресс необходим для борьбы с инфекцией в раннем возрасте и, следовательно, влияет на вероятность нашего выживания и достижения детородного возраста, естественный отбор поддерживает этот процесс, который становится губительным для нас в старости.

Мы точно не знаем, почему инфекция вызывает окислительный стресс. Во многих случаях окислительный стресс усиливается активированными иммунными клетками, такими как нейтрофилы (которые производят мощные окислители, убивающие патогены). Однако эксперименты в клеточной культуре в отсутствие иммунных клеток показывают, что этот механизм более тонкий и более фундаментальный. Это важно подчеркнуть: инфекции усиливают окислительный стресс даже без участия иммунной системы. Например, Хейк Пол и Патрик Баэрль из Университета Фрайбурга в Германии показали, что единственный белок вируса гриппа, гемагглютинин, способен вызвать окислительный стресс в культуре клеток[85]. Они также показали, что при окислительном стрессе происходит активация NFκB, который, в свою очередь, координирует реакцию организма на инфекцию на уровне генов. Но, если окислительный стресс подавлен с помощью таких антиоксидантов, как дитиотрейтол, не происходит активации ни NFκB, ни подчиненных ему генов. Аналогичная картина наблюдается и при других вирусных инфекциях, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1), гепатит В и вирус простого герпеса, а также инфекциях, вызванных компонентами бактериальных клеток, таких как эндотоксин и липополисахариды. В любом случае инфекция приводит к окислительному стрессу, который активирует NFκB, а он, в свою очередь, регулирует транскрипцию множества других генов. Использование антиоксидантов блокирует усиление окислительного стресса и останавливает клеточный ответ.

Активация NFκB обычно приводит к двум результатам: усилению сопротивляемости воспалению (стрессовый ответ) и воспалительной атаке против инфицирующих агентов[86]. Воспалительная атака может быть очень серьезной; в частности, организм реагирует на инфекцию повышением температуры, что помогает уничтожить патогены. Однако сильный жар вредит нашему здоровью. В таком состоянии долго не проживешь. Аналогичным образом, ответ на эндотоксин или малярию может быть очень мощным. При сильном заражении активация иммунной системы может вызвать септический шок или церебральную форму малярии, которые вполне способны убить человека. Некоторые патогены научились модулировать воспалительный ответ

---

[85] Пол и Баэрль предполагают, что мелизм может быть связан с накоплением вирусных белков в эндоплазматическом ретикулуме – системе выводящих путей клетки. При перегрузке этих путей происходит выделение кальция, который активирует такие ферменты, как циклооксигеназа и липоксигеназа, а они способствуют образованию свободных радикалов.

[86] Известно не менее семи форм NFκB, которые активируются немного по-разному и воздействуют на транскрипцию разного набора генов. Например, одна из форм усиливает сопротивляемость стрессу, но не вызывает воспаления. Когда в тексте я говорю об NFκB, я имею в виду наиболее распространенную форму, провоцирующую воспалительное действие.

организма или даже извлекать из него пользу. Например, ВИЧ имеет несколько защитных генов, которые активируются под действием NFκB, и использует воспаление как сигнал для пролиферации. Однако в целом воспаление – это благоприятная реакция организма, помогающая *победить* инфекцию, которая подвергалась отбору в ходе эволюции. После уничтожения инфекции воспаление проходит, и мы выздоравливаем. Другими словами, когда патоген уничтожен, окислительный стресс ослабевает, и NFκB отключается. В результате отключаются и гены, контролирующие стресс и воспаление. Включаются обычные гены «домашнего хозяйства». Организм возвращается к рутинной работе «мирного времени». Весь процесс является обратимым.

Но что происходит в процессе старения? Наши митохондрии начинают высвобождать больше свободных радикалов, способствующих усилению окислительного стресса. В какой-то момент этот стресс набирает такую силу, что вызывает активацию транскрипционных факторов типа NFκB. В организме начинаются стрессовые и воспалительные реакции. Практически все возрастные заболевания сопровождаются перманентной активацией индуцируемых стрессом белков и хроническим воспалением. Поскольку поврежденные митохондрии не восстанавливаются, получается замкнутый круг. Хуже того, события разворачиваются с нарастающей силой. Воспаление повреждает клетки и структуры организма, давая настороженной иммунной системе «реальные» мишени. Белки, которые в норме находятся внутри клеток или за такими преградами, как гематоэнцефалический барьер, оказываются не защищенными от нападения со стороны иммунной системы. Все сопутствующие заболевания усиливаются. Мы умеем подавлять эти процессы с помощью противовоспалительных препаратов, но, в отличие от инфекционных заболеваний, не можем устранить первопричину – починить испорченные митохондрии. Пищевые антиоксиданты не в состоянии предотвратить повреждение митохондрий, так что они тоже не влияют на окислительное состояние клетки. Напротив, как мы видели, антиоксиданты могут ослаблять стрессовые реакции, которые, вообще говоря, являются нормальным физиологическим ответом на стресс.

Человек – не остров, и гены – не острова. Если какой-то ген становится более или менее активным, это «чувствуют» другие гены. Активность всех генов зависит от их непосредственного окружения, другими словами, от химического равновесия в клетке. Окислительный стресс изменяет спектр активных генов вне зависимости от конкретной причины стресса. Усиление окислительного стресса с возрастом приводит к тому, что многие гены, которые активны в 20 лет, становятся менее активными в 70 лет, и наоборот – как песня, исполненная под аккомпанемент одинокой скрипки в интимной обстановке, звучит иначе, чем на стадионе в сопровождении рок-группы. По мере старения плейотропные гены начинают давать негативный эффект, поскольку их окружение окисляется и готовится к воспалительному ответу, а не потому, что прошло сколько-то лет. Если мы хотим преодолеть негативное действие плейотропии, мы должны предотвратить возрастное окисление клеток и тканей.

Прежде чем перейти к конкретным примерам, давайте рассмотрим доказательства согласованных изменений экспрессии генов в процессе старения. Действительно ли клетки и ткани постепенно окисляются? И если это так, меняется ли спектр включенных и отключенных генов? Судя по изменениям в организме макак резус (гены которых на 95 – 98% совпадают с человеческими), ответ на этот вопрос, совершенно определенно, положительный. В главе 13 мы обсуждали результаты работы Ричарда Вейндруха и его группы из Мэдисона, опубликованные в 2001 г. Ученые сравнили активность 7000 генов молодых

животных (в возрасте восьми лет) с активностью тех же генов взрослых животных (26 лет; максимальная продолжительность жизни макак резус – 40 лет). Сходства и различия оказались поразительными. Примерно 6% генов за 18 лет изменили свою активность как минимум вдвое: некоторые (300 генов) стали более активными, другие (149 генов) – менее активными[87]. Многие гены, активность которых *выросла* , связаны с воспалением и окислительным стрессом (в частности, повысилась активность гена *NF* к*B*). Гены, активность которых уменьшилась, в основном связаны с митохондриальным дыханием и ростом клеток.

Вейндрух и его коллеги заявили, что изменение экспрессии генов *было вызвано* усилением окислительного стресса в связи с повреждением митохондрий. Ученые обнаружили корреляцию, но не доказали причинно-следственную связь, однако идея о повреждении митохондрий подтверждалась снижением активности генов дыхательных белков (считается, что, если эти белки не нужны, они не транскрибируются) и усилением окислительных повреждений митохондриальной ДНК, белков и липидов. Уровень окислительных повреждений коррелирует с активностью генов, участвующих в воспалительных и стрессовых реакциях. Опять-таки, причинно-следственная связь этих событий не доказана, однако логично предположить, что стареющие митохондрии отвечают за усиление окислительного стресса, что изменяет спектр активированных генов. Следовательно, в пожилом возрасте окислительный стресс действительно сдвигает равновесие в сторону усиления стрессовых реакций и воспаления.

Таким образом, наша теория «двойного агента» выглядит следующим образом. Инфекционное заболевание вызывает усиление окислительного стресса, который в значительной степени *отвечает* за координированный ответ генов на инфекцию. По мере старения организма митохондриальное дыхание тоже начинает вносить вклад в усиление окислительного стресса, и в результате при участии транскрипционного фактора NFκB активируются практически те же гены. Однако в отличие от инфекции старение – необратимый процесс, повреждения в митохондриях накапливаются на протяжении всей жизни. В результате стрессовые реакции и воспаление не прекращаются, и это изменяет «нормальный» характер экспрессии генов. Экспрессия генов в окисленной среде – основа их плейотропного действия в пожилом возрасте (см. рис. 12).

Итак, в клетке существуют два источника окислительного стресса: утечка свободных радикалов из митохондрий и такие не связанные с митохондриями факторы, как инфекции. Давайте предположим, что общий уровень стресса складывается из этих двух факторов. Если стресс от утечки свободных радикалов из старых митохондрий прибавляется к стрессу от инфекции, это может оказывать слишком сильное воздействие на организм (возможно, именно по данной причине пожилые люди чаще умирают от таких инфекционных заболеваний, как грипп и воспаление легких). В ранние годы стресс от утечки радикалов из митохондрий не очень сильный, но его нарастанию могут способствовать другие факторы. Стресс, вызванный инфекцией, обычно ограниченный и обратимый, но курение или повышенное содержание глюкозы в крови могут оказывать более длительное действие. Любой фактор, участвующий

[87] Если вам эти цифры кажутся незначительными, вспомните, что изменение активности одного-единственного гена, такого как ген гемоксигеназы, побеждает инфекционное заболевание, но может стоить человеку жизни. Поэтому изменения такой силы в 450 генах – весьма серьезное явление.

в повышении окислительного стресса, должен влиять на те же гены и приводить к тем же последствиям. Длительный окислительный стресс может способствовать старению по крайней мере некоторых тканей и органов. Таким образом, можно предположить, что факторы, вызывающие «преждевременное» усиление окислительного стресса, могут вызывать преждевременное старение и повышать риск развития возрастных заболеваний.

В заключительной части главы на примере болезни Альцгеймера мы посмотрим, насколько эти идеи соответствуют действительности. Приведенный пример иллюстрирует многие обсуждавшиеся выше соображения, такие как слабость фармакогенетики. Нам известно несколько генов, наличие которых повышает риск развития болезни Альцгеймера, но которые, как кажется, не связаны с окислительным стрессом. Таким образом, на этом примере удобно показать, как гены, не связанные с метаболизмом кислорода, оказываются зависимыми от функции митохондрий, окислительного стресса и воспаления.

Почему люди, не имеющие генетической предрасположенности к болезни Альцгеймера, все же заболевают? Ответить на этот вопрос так же важно, как и на вопрос, почему некоторые генетические мутации повышают риск деменции. Ведь более половины людей с болезнью Альцгеймера не имеют известных генетических факторов риска. Следуя упрощенной логике идеи о роли природы и питания, приходим к выводу, что если причина не генетическая, значит, она связана с условиями окружающей среды. На протяжении нескольких десятков лет исследователи тщетно пытались установить связь между болезнью Альцгеймера и алюминием или ртутью; если такая связь и существует, она чрезвычайно слабая. Может быть, болезнь вызывают вирусы? Многие люди заражаются вирусом простого герпеса (вызывающим лихорадку), который обычно затрагивает те же области головного мозга, что повреждаются при болезни Альцгеймера. Как мы увидим дальше, связь есть, но все же только половина людей, инфицированных вирусом простого герпеса, заболевает деменцией, так что этот фактор не может быть единственным. В последние годы большинство серьезных исследований направлялось на поиск генетических факторов, поскольку, как кажется, они позволяют делать хоть какие-то выводы. Однако эти выводы *не объясняют* развитие заболеваний у большинства людей с болезнью Альцгеймера, так что пока мы по-прежнему пребываем в неведении. Но наверняка объяснение существует.

Болезнь Альцгеймера имеет два характерных проявления, впервые подмеченные Алоисом Альцгеймером в 1906 г.: амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Клубки состоят из скрученных волокон белка *may* . Эти волокна – остатки обширной сети микротрубочек нейронов, поддерживающих нормальную структуру и функцию клеток. Образование клубков сопровождается отмиранием клеток, в результате чего клубки волокон оголяются, как выкопанные из могилы кости[88].

Напротив, бляшки образуются не внутри клетки, а снаружи. Они представляют собой плотные отложения фрагментов *амилоидного белка* в

[88] Степень когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера действительно коррелирует с наличием нейрофибриллярных клубков, однако некоторые исследователи считают, что формирование клубков не является причиной развития заболевания. Напротив, нейрофибриллярные клубки могут быть компенсаторной реакцией на окислительный стресс и выполнять защитную функцию. Такая защитная функция была показана для агрегатов белка хантингтина, а теперь появляются данные о том, что клубки белка тау – не патология, а защита. – *Примеч. пер.*

сочетании с воспалительными клетками (глиальными клетками нескольких типов и проникающими в мозг лейкоцитами) и фрагментами клеток. Вполне в соответствии с традициями научных дискуссий ученые разделились на тех, кто видел основную причину заболевания в образовании клубков, и тех, кто во всем обвинял бляшки. Однако большинство ученых соглашались, что найти связь между этими двумя признаками достаточно сложно. Предположение, что один из них является причиной появления второго, очень трудно проверить на практике. Биопсию ткани головного мозга можно взять только при вскрытии тела, так что большинство данных относятся к поздним стадиям развития заболевания. Теоретически проблему можно решить с помощью модельных животных, но до сих пор еще нет хорошей модели для этого человеческого синдрома.

В середине 1990-х гг. широко распространилась идея о том, что главную роль в развитии заболевания играет токсичность амилоида, поскольку практически все мутации, способствующие развитию заболевания, сопровождаются отложением амилоида. Амилоид – фрагмент более крупного белка, называемого *предшественником бета-амилоида* (APP, от amyloid precursor protein), который покрывает внешнюю мембрану нейрона. В норме APP расщепляется с образованием растворимого амилоида, циркулирующего в спинномозговой жидкости. Его точная функция пока неизвестна, но, по-видимому, он необходим для нормальной работы нейронов. Токсичным амилоид становится только тогда, когда осаждается в виде плотных сгустков. Первые данные о происходящих при этом процессах получены при исследовании больных с очень редкой наследственной мутацией гена *APP* , которая вызывает развитие заболевания в среднем возрасте (семейная форма болезни Альцгеймера). В результате мутации изменяется место расщепления белка-предшественника, так что образующиеся фрагменты амилоида имеют слишком большую длину и «слипаются» между собой, что приводит к формированию бляшек. В 1995 г. были обнаружены еще два гена – *presenilin 1* и *presenilin 2* , мутация которых тоже связана с ранним началом деменции. Эти гены кодируют белки, участвующие в процессинге белка APP. При этих мутациях тоже происходит образование длинных и липких фрагментов амилоида, которые легко осаждаются. Усилению отложений амилоида способствует и аполипопротеин Е4 – продукт гена *ApoE4* , но пока мы толком не знаем, в чем заключается его функция. Таким образом, вне зависимости от механизма, все обнаруженные генетические факторы указывают на то, что первопричиной патологии является отложение амилоида.

Но в этом сценарии есть два несоответствия. Во-первых, клубки часто образуются *раньше* бляшек, а у некоторых пациентов с классическими симптомами болезни Альцгеймера никаких амилоидных бляшек не появляется вовсе. В целом начало деменции коррелирует с исчезновением нейронов, а не с накоплением фрагментов амилоида в головном мозге. Во-вторых, у трансгенных мышей с мутациями генов *presenilin* или *APP* наблюдается образование амилоидных бляшек, но клубки возникают только у старых животных. После формирования клубков старые мыши начинают терять нейроны и проявлять признаки деменции (насколько их можно идентифицировать у мышей). Что-то похожее происходит и с макаками резус, которым вкалывают амилоид: образование клубков и гибель нейронов происходят *только* в старости. Кажется, одного амилоида недостаточно для развития болезни Альцгеймера, хотя все известные генетические данные указывают на него в качестве главного подозреваемого. Возможно, это не так уж странно. В конце концов, даже у людей с мутациями генов *presenilin* или *APP* болезнь развивается только в

среднем возрасте, а не в детстве, как при других нарушениях, связанных с мутациями единственного гена, таких как гемофилия. Кажется, в уравнении чего-то не хватает; может быть, это «что-то» – тот же самый фактор, который приводит к развитию заболевания у людей без генетической составляющей?

Секрет клубков и бляшек можно разгадать не с помощью генетики, а с помощью химии. Давайте сначала поговорим о роли амилоида. В головном мозге людей без генетической предрасположенности к отложениям амилоида все-таки происходит отложение амилоида. Это объяснятся тем, что отложение нормального амилоида (а может быть, и его длинной формы) связано с его состоянием окисления: при окислении волокна слипаются сильнее. В плотных амилоидных бляшках амилоид всегда находится в окисленном состоянии. Окисление амилоида усиливается с возрастом по мере усиления окислительного стресса в клетках головного мозга. Как мы видели, окислительный стресс с годами усиливается в клетках любого человека, вне зависимости от его генотипа, поскольку дыхательный процесс в митохондриях неизбежно приводит к повреждению нейронов. Но действительно ли усиление окислительного стресса является *причиной* отложения амилоида? Точно мы не знаем, но можем попытаться ответить на этот вопрос в другой формулировке: если по каким-то причинам окислительный стресс в организме усиливается раньше обычного, приводит ли это к более раннему началу отложения амилоида и раннему началу болезни Альцгеймера?

О связи между окислительным стрессом и деменцией свидетельствуют наблюдения за людьми с синдромом Дауна, у которых болезнь Альцгеймера довольно часто возникает в среднем возрасте. Наступление болезни как бы сдвигается к началу жизни. В главе 10 мы обсуждали, что люди с синдромом Дауна испытывают повышенный окислительный стресс в результате несбалансированности системы антиоксидантов[89]. Может ли усиление окислительного стресса быть причиной раннего начала деменции у людей с синдромом Дауна? Если верить данным, опубликованным в 2000 г. Джорджем Перри, Марком Смитом и их коллегами из Западного университета Кейза в Кливленде, это вполне вероятно. Ученые определяли окислительное состояние белков и ДНК в организме людей с синдромом Дауна и обнаружили, что отложению амилоида всегда предшествует усиление окислительного стресса. Окисленные белки и ДНК начинают накапливаться ближе к 20 годам, а отложение амилоида начинается около 30 лет. Таким образом, по-видимому, усиление окислительного стресса действительно повышает риск развития болезни Альцгеймера вне зависимости от возраста.

А что можно сказать о белке тау – основном компоненте нейрофибриллярных клубков, второй патологии, характерной для болезни Альцгеймера? В 1995 г. Олаф Швирс и его коллеги из Центра структурной молекулярной биологии Института Макса Планка в Гамбурге показали, что белок тау коагулирует *только* в окисленном состоянии. Если же окисление предотвращается антиоксидантами, этого не происходит[90]. Другими словами,

---

[89] У людей с синдромом Дауна имеется лишняя копия 21-й хромосомы, на которой содержится ген СОД. СОД устраняет супероксидные радикалы, но при этом производит пероксид водорода. Если пероксид водорода не удаляется каталазой, избыток СОД *усиливает* окислительный стресс. Кроме того, на 21-й хромосоме расположен ген *APP* , так что у людей с синдромом Дауна синтезируется избыток предшественника бета-амилоида и, возможно, самого амилоида; однако фрагмент амилоида у них не длинный и не липкий, а нормальный.

[90] Наиболее явное отклонение от нормы выражается в избыточном фосфорилировании белка

клубки, как и бляшки, обычно формируются в условиях окислительного стресса. Возможно, именно поэтому клубки не образуются в клетках трансгенных мышей или макак резус, несмотря на активное отложение амилоида: этот патологический процесс «ждет» более общего усиления окислительного стресса.

Таким образом, первым патологическим проявлением при развитии болезни Альцгеймера является усиление окислительного стресса, которое вызывает появление двух характерных признаков – клубков и бляшек. Эта идея родилась в результате исследования свойств аполипопротеина Е. Вспомните, что ген *ApoE* является полиморфным (встречается в популяции в виде нескольких версий). Эти версии не мутантные, а нормальные; все они поддерживались естественным отбором, следовательно, должны давать какие-то селективные преимущества. Одно из преимуществ, как кажется, связано с определенной степенью антиоксидантной защиты. Однако в старости, как мы видели, *ApoE4* повышает риск развития болезни Альцгеймера. Но выражение «повышает риск» неточно. Если *ApoE4* оказывает благотворное действие в более ранние годы, скорее, этот ген следует считать в целом полезным, хотя, возможно, в меньшей степени, чем другие версии. Другими словами можно сказать, что он не повышает риск, а менее эффективно снижает его по сравнению с другими версиями гена. В чем причина такого действия гена, мы не знаем, однако известно, что ген *ApoE4* более чувствителен к атакам свободных радикалов, чем другие версии. Следовательно, можно предположить, что с годами белок ApoE4 «портится» сильнее, чем другие варианты ApoE. В раннем возрасте, когда селективное давление высокое, эта разница незаметна, поскольку окислительный стресс незначителен. Позднее стресс усиливается, и преимущества ApoE4 (антиоксидантное действие или более общее влияние на транспорт холестерина) постепенно исчезают, поскольку все больше белка разрушается свободными радикалами.

В таком случае потеря белка ApoE4 по мере усиления окислительного стресса может объяснить два странных наблюдения. Во-первых, как мы уже упоминали, заражение вирусом простого герпеса повышает риск развития болезни Альцгеймера. Это в наибольшей степени касается людей с двумя копиями *ApoE4* , но почти незаметно у людей с версиями *ApoE3* или *ApoE2* . Активация вируса простого герпеса в головном мозге приводит к окислительному стрессу и воспалению. Поскольку белок ApoE4 чувствителен к окислительному стрессу, его положительное действие перестает сказываться при заражении вирусом герпеса. Другими словами, носители версии *ApoE4* в любом случае чувствительны к окислительному стрессу, а инфекция простого герпеса дополнительно повышает вероятность стресса и, следовательно, развития болезни Альцгеймера.

Во-вторых, и это положительный момент, люди с двумя копиями гена *ApoE4* лучше реагируют на антиоксидантную терапию. Это справедливо для всех состояний, для которых ген *ApoE4* является фактором риска, включая деменцию, болезни сердца и инсульт. Здесь есть некая странность: как мы обсуждали, антиоксиданты не могут в значительной степени влиять на митохондриальное дыхание, а подавление стрессовых реакций может даже усилить окислительный стресс внутри клеток. Однако антиоксиданты способны

тау. Некоторые ученые предполагают, что фосфорилирование белка необходимо для образования клубков, однако Швирс и его коллеги не согласны с такой точкой зрения (и это подтверждается более поздними исследованиями): фосфорилирование белка не является обязательным условием отложения волокон, которые могут формироваться даже при полном отсутствии фосфата.

защитить белок ApoE4 от атаки свободных радикалов из внешнего окружения клетки, поскольку внеклеточные жидкости более доступны для антиоксидантов и в меньшей степени контролируются генами. Таким образом, антиоксиданты могут защитить белок ApoE4 от окисления или поддержать его собственное слабеющее антиоксидантное действие. Это помогает отсрочить начало заболевания или замедляет его развитие. В частности, прием витамина Е может отсрочить наступление болезни Альцгеймера. Если вы знаете, что у вас две копии гена *ApoE4* , поговорите со своим врачом о целесообразности приема витамина Е. Если у вас другие версии гена *ApoE* , большой пользы витамин Е вам не принесет (но не причинит и вреда, если только вы не допустите передозировки).

Клубки и бляшки прямо и косвенно усиливают окислительный стресс. Прямая токсичность амилоида объясняется связыванием ионов металлов, таких как железо и медь, способных катализировать образование свободных радикалов. Металлы связываются в амилоидных бляшках людей с болезнью Альцгеймера. Если добавить амилоид к клеткам в культуре, его токсичность проявляется именно таким образом. Напротив, в той же системе токсичность амилоида снижается за счет добавления ловушек свободных радикалов или веществ, образующих хелатные комплексы с металлами (и тем самым блокирующих действие ионов металлов). Таким образом, амилоидные бляшки *формируются* в результате влияния свободных радикалов на амилоид, а затем *оказывают* токсическое действие путем создания дополнительных свободных радикалов. Амилоидные бляшки выступают в роли умножителей свободных радикалов. По-видимому, именно таким образом амилоид повреждает нейроны головного мозга, находящиеся вблизи бляшек, но вряд ли действует на удаленные нейроны.

Косвенное влияние клубков и бляшек связано с воспалением. Воспалительные клетки головного мозга (микроглиальные клетки) распознают клубки и бляшки как чужеродный материал и пытаются их поглотить или атаковать с помощью различных химических соединений, включая свободные радикалы. Однако бляшки не подвергаются расщеплению и осаждаются в другом месте. Подвижные клетки микроглии выделяют воспалительные молекулы, которые активируют и привлекают иммунные клетки из разных участков мозга и циркулирующей крови. В результате мозг находится в состоянии постоянной боевой готовности. Химическое равновесие сдвигается в сторону окислительного стресса, и нейроны начинают погибать. Причиной этого процесса часто является «экситотоксичность» – сильное электрическое возбуждение, вызывающее преждевременную гибель нейронов. Таким образом, воспаление мозга приводит к образованию все большего количества клубков и бляшек и в конце концов к масштабной гибели нейронов. К тому моменту, когда врачи могут диагностировать болезнь Альцгеймера по стандартным клиническим критериям, примерно четверть нейронов мозга (25 млрд) уже мертвы. Этот порочный круг воспалительных процессов настолько важен, что канадские исследователи Патрик и Эдит МакГир назвали болезнь Альцгеймера «артритом мозга».

Вновь воспаление! Можно быть уверенным, что в этом процессе участвует транскрипционный фактор NFκB – большая головная боль всех ученых, занимающихся данной проблемой. Химия жизни настолько сложна, что исследователи часто возвращаются к детским представлениям о добре и зле и о противостоянии «хороших» и «плохих» молекул. Это представление подхвачено фармацевтической индустрией, стремящейся выследить «плохих» – молекулы,

которые могут быть и «хорошими», и «плохими», не подходят в качестве мишеней для действия лекарств. Но это тупиковый путь. Как мы обсуждали в главе 9, даже такие всеми признанные «хорошие» молекулы, как витамин С, могут вызывать непредсказуемое сочетание «плохих» и «хороших» эффектов. Применение упрощенных моральных оценок (если ты не за нас, значит, ты против нас) неизбежно приводит к «парадоксу» – чрезвычайно популярному термину из научных журналов. Быстрый поиск слова «парадокс» в обширной медицинской базе данных Medline выдает примерно 4000 статей с этим словом в заголовке («Новый парадокс кальция», «Парадокс антиоксидантов и рака») или в подтексте («Бета-каротин: друг или враг?»). Можно подумать, что биохимики любят размышлять над парадоксами, но в этих статьях мало разгадок, а лишь множество наблюдений «за» и «против», оставленных на суд следующих поколений. Многие статьи буквально приводят в замешательство. Например, мне очень нравится заголовок: «Гормон роста предотвращает или ускоряет старение?» Трудно отделаться от ощущения, что, несмотря на невероятные успехи современной медицины, некоторые фундаментальные вопросы все еще остаются нерешенными.

Эта проблема является следствием традиционного подхода к медицинским исследованиям, в рамках которого делают «моментальный снимок» какого-то биохимического процесса, а затем по нему пытаются установить характер взаимодействия между молекулами. Это напоминает деятельность криминалистов, которые анализируют все имеющиеся вещественные доказательства, найденные на месте убийства, но не учитывают мотивов преступления. Однако понять любую научную проблему можно исключительно на основании мотивов. Часто мотивом является какое-то предшествовавшее событие, например нанесенная ранее обида. Точно так же работает наше тело на молекулярном уровне. Структура наших тел – плод эволюционных событий, и понять ее можно только в свете эволюции: почему процессы происходят именно так, а не иначе. В таком случае философия «плохих» и «хороших» молекул совершенно не пригодна для описания таких сложных веществ, как NFκB. Однако это стало нормой. Фактор NFκB часто представляют в роли двуликого Януса, способного превратить хорошее в плохое. Иногда он разрушает нейроны, иногда их защищает. Это важный фактор, но он не подходит в качестве мишени для лекарств.

Однако при инфекции действие NFκB абсолютно логично. Активация NFκB при болезни Альцгеймера, как и при инфекции, имеет два комплиментарных эффекта: он разжигает пламя воспаления, но в то же время защищает здоровые клетки от этого пламени. Суть данного процесса при инфекции ясна: иммунная система атакует чужеродные частицы с помощью свободных радикалов, которые могут повредить и здоровые клетки. Чтобы предотвратить повреждение здоровых клеток, нужно включить гены, ответственные за их защиту от окислительного стресса. В результате предотвращается шоковое воздействие, которое могло бы убить здоровые клетки или заставить их покончить с собой (подвергнуться апоптозу). Некоторые клетки начинают делиться, чтобы восстановить наименее защищенные и подготовленные ткани.

При болезни Альцгеймера стресс менее сильный, но перманентный. Химический сигнал заставляет воспалительные глиальные клетки головного мозга нападать на клубки и бляшки, но при этом достается и здоровым нейронам. Они отвечают мобилизацией собственных сил. Для защиты нейронов выделяются такие мощные средства, как гемоксигеназа и СОД (см. главу 10), но такая защита не может действовать бесконечно. Это «комендантский час» для

клеток, но, как и при настоящих бомбардировках, в какой-то момент клетки не выдерживают. И здесь нет никакого парадокса: это ответ на окислительный стресс, усиленный из-за большой продолжительности.

Если *NF* к*B* не активируется, здоровые нейроны подвергаются *большей* опасности, но, когда воспаление заканчивается, они уже не нуждаются в защите. Равновесие это хрупкое и непредсказуемое. Практическое решение заключается в блокировке активации *NF* к*B* только в воспалительных клетках. До некоторой степени этого можно добиться с помощью аспирина или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)[91]. Люди, принимавшие аспирин или НПВП на протяжении ряда лет для контроля ревматических болей, *в два раза реже* страдают от деменции, чем население в целом. Напротив, люди с другими источниками воспаления в головном мозге, такими как инсульт, травмы или вирусные инфекции, заболевают в несколько раз чаще. Я подозреваю, что люди из этих групп риска могут получить значительные преимущества от приема аспирина и антиоксидантов, хотя у меня нет данных о систематических исследованиях в этой области.

Прежде чем закончить главу рассказом о нескольких других возрастных заболеваниях, сделаем некоторые выводы относительно болезни Альцгеймера. Во-первых, мы знаем, что причиной заболевания у части больных являются генетические мутации, но их эффект проявляется только в среднем возрасте. Это означает, что прежде, чем нейроны начнут гибнуть в *массовом масштабе* и болезнь можно будет идентифицировать по клиническим проявлениям, окислительный стресс превышает некое пороговое значение. Во-вторых, все другие известные факторы риска, включая синдром Дауна, аллель *ApoE4* и вирус простого герпеса, способствуют усилению окислительного стресса. В-третьих, одного окислительного стресса достаточно, чтобы вызвать болезнь у людей пожилого возраста без каких-либо известных факторов риска (это около половины людей, заболевших деменцией в пожилом возрасте). В-четвертых, факторы, ослабляющие окислительный стресс, такие как аспирин и витамин Е, могут на какое-то время отсрочить развитие заболевания или даже предотвратить его.

В заключение повторю, что болезнь Альцгеймера связана со старением, поскольку старение – это последствие окислительного стресса. Факторы, усиливающие окислительный стресс в начале жизни, ускоряют наступление деменции, тогда как факторы, ослабляющие окислительный стресс, отодвигают и тормозят развитие заболевания. Следовательно, мы не сможем победить болезнь Альцгеймера, если не победим окислительный стресс. Мы не можем отменить окислительный стресс, поскольку он необходим для координации

---

[91] Высокие дозы аспирина и НПВП, а также продолжительный прием этих препаратов могут вызывать кровотечения и язвы желудочно-кишечного тракта, и ежегодно тысячи людей попадают в больницы из-за этого побочного действия лекарств (хотя 97% людей нормально переносят умеренные дозы аспирина, остальные 3% – это тысячи человек). Сейчас на рынке появились более специфические препараты, такие как ингибиторы ЦОГ2, обладающие высокой эффективностью, но менее выраженным побочным действием. Однако в низких дозах ингибиторы ЦОГ2 и аспирин ингибируют только циклооксигеназу (ЦОГ), но оказывают весьма слабое действие на другие белки, синтез которых контролируется NFκB, такие как фактор некроза опухоли или NO-синтаза. В высоких дозах аспирин (но не ингибиторы ЦОГ2) ингибируют NFκB, что отчасти объясняет особенности его действия (см. Kopp. E., Ghosh. S. *Science* , 1994, 265: 956 – 969). Глюкокортикоиды еще сильнее подавляют активность NFκB, что является частью их мощного иммуносупрессорного действия. Однако в обычных дозах глюкокортикоиды вызывают множество неприятных побочных эффектов, включая увеличение массы тела, хронические инфекции, сокращение костной массы и атрофию желез.

нашей сопротивляемости инфекции и другим видам физического стресса, однако, возможно, мы способны каким-то образом управлять им. В начале раздела я задал вопрос: почему люди, не имеющие известных факторов риска, все же заболевают деменцией? Я надеюсь, вы поняли, в чем дело. Окислительный стресс никто не отменял. Другая формулировка этого вопроса, возможно, позволит нам найти практический путь предотвращения деменции. Почему некоторые люди с известными факторами риска (такими как аллель *ApoE4*) *не заболевают* ?Чем они защищены? На эти вопросы мы попытаемся ответить в заключительной части главы.

Я утверждаю, что старение и старческие заболевания являются дегенеративными процессами, вызванными утечкой свободных радикалов из митохондрий, окислительным стрессом и хроническим воспалением. Некоторые гены, инфекции и факторы окружающей среды усиливают окислительный стресс в раннем возрасте, что ускоряет процесс старения, по крайней мере в некоторых органах. Мы видели, что окислительный стресс усиливается при отложении амилоида и аполипопротеина Е4, синдроме Дауна и активации латентных вирусных инфекций. Такой же эффект дают курение, высокий уровень глюкозы в крови и различные токсины из окружающей среды.

Никотин вреден во многих отношениях, но, хотя он и вызывает привыкание, он не является причиной смертельных заболеваний, связанных с курением. Вот почему никотиновые жвачки и пластыри служат безопасным методом избавления от вредной привычки. Опасность представляет *табачный дым* , поскольку он является самым подлым генератором свободных радикалов (я сам курю, но собираюсь бросить, как только завершу работу над этой книгой). Содержащиеся в табачном дыме химические вещества, такие как семихиноны, полифенолы и карбонилсульфид, реагируют с кислородом с образованием супероксидных и гидроксильных радикалов и пероксида водорода, а также NO и пероксинитрита. Говорят, что одна затяжка вызывает образование 10^{15} (миллион миллиардов) свободных радикалов. Вам не страшно? Но это еще не все. Табачный дым активирует иммунные клетки, которые выделяют собственные токсины. Все это приводит к окислительному стрессу, главным образом в легких и в кровеносных сосудах. Уровень глутатиона в клетках понижается (у людей, бросивших курить, уровень глутатиона в крови за три недели повышается на 20%), что активирует транскрипционные факторы типа NFκB. В организме курильщиков антиоксиданты, такие как витамин С, расходуются быстрее, так что им для преодоления риска заболеваний нужно получать больше антиоксидантов. Большинство этого не делает. Таким образом, курение вызывает воспаление, и в этом заключается основная причина повышения риска рака и сердечно-сосудистых заболеваний.

Удивительно, но в этом же заключается опасность еще одного современного убийцы – повышенного уровня глюкозы в крови. При диабете уровень глюкозы в крови контролируется плохо (см. главу 12) и сразу после еды может достигать очень высоких показателей. Глюкоза сложным образом взаимодействует с белками, образуя коричневые, похожие на карамель «*конечные продукты гликирования* » (AGE, advanced glycation endproducts; эти же продукты придают темный цвет жареному мясу). С образованием этих соединений, в частности, связано помутнение хрусталика глаза при катаракте. Карамелизация белков усиливается в присутствии кислорода, и многие AGE являются окисленными соединениями. Не удивительно, что карамелизация нарушает функцию белков, но это еще не все. AGE, как и амилоид, размножают свободные радикалы: они образуются под действием свободных радикалов, а

затем сами оказывают токсическое действие путем производства еще большего количества свободных радикалов, вызывающих окислительный стресс и воспаление. Поскольку глюкоза попадает в клетки с током крови, сильнее всего повреждаются стенки сосудов. При диабете повреждаются капилляры и небольшие сосуды глаз, почек и конечностей, что вызывает слепоту, почечную недостаточность и часто приводит к ампутации конечностей. У диабетиков эти процессы ускорены, но они происходят в организме каждого человека, поскольку с годами в результате повреждения митохондрий AGE накапливаются во всех тканях у всех людей. Именно потому диабет часто рассматривают как форму ускоренного старения, и это действительно ускоренная форма усиления окислительного стресса.

Воспаление стенок кровеносных сосудов вызывает пролиферацию клеток, окисление и отложение холестерина и развитие атеросклероза. Это идеальные условия для роста некоторых патогенных бактерий, таких как *Chlamydia pneumoniae* , которые инфицируют поврежденные стенки артерий и оттуда ведут борьбу с клетками иммунной системы. До 80% людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются носителями *Chlamydia* , однако мы пока не знаем, что здесь причина, а что следствие. Возможно, верно и то и другое: *причина* атеросклероза – окислительный стресс, и усиливаться он может под действием таких факторов, как курение, AGE, окисленный холестерин, *ApoE4* , инфекции или просто старость. Любой из этих факторов усиливает остальные. Все они объединены окислительным стрессом и действуют через активацию общего фактора воспаления, NFκB, и его аналогов. Поскольку многие из этих факторов являются «внешними» (не образуются нашими собственными клетками в результате повреждения митохондрий), они лучше поддаются влиянию антиоксидантной терапии, чем митохондриальное старение, которое практически необратимо. Вот почему здоровая диета или, возможно, пищевые добавки антиоксидантов могут отсрочить развитие болезней сердца, но не способны предотвратить старение.

Причинами рака тоже являются окислительный стресс и воспаление. Мы обсуждали, что действие излучения опосредовано образующимися из воды свободными радикалами (глава 6), которые могут атаковать ДНК, белки и липиды. Поскольку кислород тоже образует эти радикалы, можно сказать, что он является канцерогеном (точнее говоря, проканцерогеном). Чем больше воздуха мы вдыхаем, тем с большей вероятностью у нас возникнет рак – вот в чем причина строгой корреляции между возрастом и вероятностью развития рака. Многие канцерогены, такие как бензол, хиноны, имины и металлы, тоже действуют через образование свободных радикалов. Важная роль кислородных радикалов в этом процессе выявляется по наличию в моче продуктов взаимодействия гидроксильных радикалов и ДНК, таких как 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG; см. главу 6). Курение усиливает выделение 8-OHdG на 35 – 50%. В большинстве случаев окисленные фрагменты вырезаются из ДНК и заменяются новыми, правильными, однако возможны и ошибки, например, гуанин (G) может заменяться тимином (T). При делении клетки мутации включаются в последовательности генов. Окислительные повреждения и мутации накапливаются с возрастом. Старые крысы (в возрасте двух лет) имеют около миллиона повреждений ДНК в каждой клетке – в два раза больше, чем молодые.

Принято считать, что рак связан с распространенными мутациями, однако мы не знаем, появляются ли эти мутации сначала и стимулируют пролиферацию раковых клеток или накапливаются в раковых клетках, которые уже начали пролиферировать. Очевидно, что опухоли «эволюционируют» и со временем

накапливают все большее количество мутаций. Некоторые данные позволяют предположить, что сначала окислительный стресс и воспаление создают условия, благоприятствующие делению клеток. Кроме окислительного стресса, связанного с излучением, курением, канцерогенами и старением, треть всех случаев рака в мире (особенно в развивающихся странах) связана с хроническими инфекциями, такими как гепатиты В и С и шистосомоз. Учитывая фактор окислительного стресса, не приходится удивляться, что в опухолевых процессах задействован фактор NFxB. Высокий уровень активированного фактора NFκB обнаруживается при большинстве типов рака и, возможно, необходим для превращения нормальной клетки в опухолевую клетку. Почему это так? Ответ опять-таки можно получить на основе анализа нормальной реакции организма на инфекцию. Во-первых, NFκB усиливает сопротивляемость клетки по отношению к окислительному стрессу. Во-вторых, NFκB стимулирует пролиферацию клеток. При инфекции это нужно для восстановления поврежденных тканей за счет новых клеток, но при раке активация NFκB просто повышает вероятность пролиферации. Таким образом, перманентная активация NFκB укрепляет опухолевые клетки и стимулирует их пролиферацию. Это, в частности, делает их менее чувствительными к химио- и радиотерапии. Отключение NFκB, если оно возможно, делает опухоль более чувствительной к лечению и поэтому является одним из потенциальных направлений поиска противоопухолевых препаратов[92].

Известны сотни заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Я надеюсь, приведенных примеров было достаточно, чтобы сформулировать мою основную идею о роли «двойного агента» в процессе старения: окислительный стресс усиливается с возрастом и активирует гены, ответственные за борьбу с инфекцией при участии транскрипционного фактора NFKB. Эти гены в норме не должны быть активированы на протяжении месяцев или лет, их функция заключается в том, чтобы повысить наши шансы на выживание в борьбе с инфекцией в молодости и дать нам возможность выздороветь и произвести потомство. В терминах селективного давления, или плейотропии, важность этой функции пересиливает неудобства старости и возрастных заболеваний. И все-таки выводы из всего сказанного позитивные. Мы не являемся жертвами тысяч случайных генетических разбойников, пытающихся нас уничтожить. Совсем наоборот. Поведение наших генов зависит от кислорода и окислительного стресса. Когда мы научимся управлять окислительным стрессом, мы сможем вырваться за пределы, отведенные нам генами и судьбой.

Глава пятнадцатая. Жизнь, смерть и кислород. Уроки эволюции и старение

Что было сначала – курица или яйцо? Этот вопрос символизирует извечный поиск причинно-следственных связей. Вопрос можно сформулировать иначе: является ли яйцо «причиной» появления курицы или курица – «причина» появления яйца? Учитывая бесконечную смену двух состояний, кажется, на этот

[92] В опухолевых клетках ген фактора NFκB часто мутирован и постоянно находится в активированном состоянии. Блокировать его сложно, отчасти по той причине, что это приведет к подавлению иммунитета. Подавление иммунитета способствует развитию опухолевого заболевания, поскольку иммунная система в норме выслеживает и уничтожает раковые клетки.

вопрос ответить нельзя: перед нами пример бесконечной регрессии, столь любимой философами. Некоторые видят в регрессиях доказательство существования некой первопричины, создавшей одновременно и яйцо, и курицу. Но есть педанты, настойчиво пытающиеся ответить на этот вопрос. Скучная правда заключается в том, что они правы и ответить на этот вопрос можно. Мы попытаемся кратко разобраться в нем, поскольку это поможет пролить свет на более важные проблемы, связывающие между собой жизнь, смерть и кислород.

Ответ на вопрос вытекает не из логики, а из истории: не нужно путать бесконечную регрессию с невероятной длительностью и непрерывностью истории. Куры и яйца существовали не всегда, они эволюционировали. Более того, они эволюционировали определенным образом под влиянием полового размножения и естественного отбора. В организмах, размножающихся половым путем, едва заметные изменения генов, накапливающиеся со сменой поколений, передаются только через половые клетки. На протяжении жизни организма гены в половых клетках практически не изменяются: мы можем подвергать их мутациям под действием курения или облучения, мы также можем заниматься спортом и развивать мускулы, но мы не передадим эти признаки нашим детям (хотя мы можем передать физические признаки и способность выдерживать физическую нагрузку). В этом заключается различие между теорией Дарвина и теорией французского натуралиста Жана Батиста Пьера Антуана де Моне, больше известного как Ламарк. Он верил в наследование приобретенных признаков. Его теория была весьма популярна в Советском Союзе в эпоху Сталина. Марксистская псевдонаучная теория Лысенко позволяла надеяться, что насаждение коммунистической идеологии на протяжении нескольких поколений внедрит в русских людей «гены коммунизма».

Если Ламарк был прав, птица по мере роста могла все больше походить на курицу, а советский человек мог становиться все более совершенным коммунистом. Выросшая птица передала бы свои новые «куриные гены» следующему поколению. Это означает, что курица появилась раньше яйца. В этом сценарии нет нарушения логики; в частности, именно так развиваются бактерии. У бактерий нет половых клеток. Когда они делятся, они передают все вновь приобретенные признаки обеим дочерним клеткам. Но организмы, размножающиеся половым путем, передают гены иначе. Тело отмирает, не передавая гены следующему поколению, а весь наследуемый генетический материал содержится только в половых клетках. Таким образом, генетические изменения, приведшие к появлению курицы, произошли в одной из двух половых клеток (или в обеих) и при оплодотворении соединились в яйце. Это означает, что первая курица вылупилась из яйца, отложенного птицей, которая не была курицей. Так что сначала было яйцо.

Конечно же, «первая курица» появилась не внезапно; происходил плавный переход от не-кур (на самом деле, красных джунглевых кур *Callus gallus*) к домашним курам. Таким образом, яйца эволюционировали раньше кур. Яйца с твердой скорлупой были изобретены рептилиями примерно 250 млн лет назад. После каменноугольного периода на Земле стало суше и холоднее, высохли гигантские лесные болота. Рептилии обзавелись чешуйками и покрытыми скорлупой яйцами, чтобы избежать такой зависимости от воды, как у земноводных. Яйца в скорлупе можно было откладывать на суше и не бояться, что они высохнут. Это стало началом «эры рептилий», которая длилась до исчезновения динозавров около 65 млн лет назад. Однако наличие у яйца твердой скорлупы вызвало необходимость совокупления. Скорлупа образуется до откладывания яйца, так что оплодотворение происходит внутри организма самки. Таким образом, все рептилии спаривались и передали этот признак своим

потомкам – птицам и млекопитающим. Так небольшой экскурс в историю жизни позволяет понять, что акт спаривания и яйцо появились раньше кур, и делает бессмысленным привлечение бесконечной регрессии.

Аналогичная ситуация наблюдается в вопросе о роли кислорода и свободных радикалов в старении и развитии заболеваний. Что происходит раньше: выделяются радикалы или начинается болезнь? В 1950-х гг. Ребека Гершман, Даниел Гилберт и Денам Харман заявили, что активные промежуточные продукты кислородного дыхания *вызывают* старение и болезни. Это серьезное заявление до сих пор не нашло экспериментального подтверждения. Но при этом многие люди, включая знаменитых ученых, считают, что антиоксиданты могут творить чудеса. Однако большинство исследователей согласится с высказыванием Барри Холлиуэлла и Джона Гаттриджа:

> «К 1990-м гг. стало ясно, что антиоксиданты не панацея от старения и болезней, и только нетрадиционная медицина все еще цепляется за эту идею».

Немногие научные направления обещают так много (излечить от старости!) и столько раз меняли свой курс, как изучение свободнорадикальных процессов. Всеобщее возбуждение в значительной степени было связано с открытием супероксиддисмутазы (СОД) в конце 1970-х гг. (см. главу 10) и ее несостоятельностью в качестве «чудодейственного лекарства». Применение высоких доз пищевых антиоксидантов тоже не привело к желаемому результату. Эта область исследований быстро превратилась в «ненаучную науку», в рамках которой делались не подкрепленные доказательствами заявления. Мы уже касались этой темы в главе 9, обсуждая обратную корреляцию между концентрацией витамина С в плазме крови и риском смерти. Да, такая корреляция есть, но на этом основании некоторые склонны делать вывод (и здесь кроется причина опубликования данной статьи в медицинском журнале *The Lancet*), что потребление большего количества витамина С снижает риск смерти. Возможно, это правда, но никаких аргументов в статье представлено не было, и сами авторы о том писали. Напротив, они доказали обратный тезис: люди, употреблявшие больше витамина С, не получали никаких преимуществ. С тем же успехом можно заявить, что количество времени, проведенного на ногах, обратно пропорционально риску смерти, так что, если мы будем чаще вставать, мы дольше проживем.

Не приходится удивляться, что специалисты в других областях медицины стали с большим подозрением относиться к тем, кто слишком часто кричал о приближении волков. Это очень хорошо чувствуется в одной из рецензий на мою книгу:

> «Я сознаюсь в некотором предубеждении к изучению свободных радикалов. Эта сложная и запутанная область привлекает людей мессианского типа, которые считают, что свободные радикалы могут объяснить все болезни, не говоря уже о старении. (Так что если мы употребляем в пищу достаточно веществ, поглощающих свободные радикалы, мы будем жить вечно.) Конечно же, это не значит, что свободные радикалы неважны или неинтересны, но в этой сфере бывает сложно отделить науку от рекламы».

Кроме многочисленной рекламы, в этой сфере есть и обычные научные проблемы. Я вообще не уверен, что с помощью прямых экспериментальных методов можно доказать, что свободные радикалы *вызывают* болезнь. Трудность заключается в том, что большинство свободных радикалов существуют в очень малом количестве и очень недолго; образовавшись, они практически сразу превращаются во что-то еще. Единственный метод прямого слежения за свободными радикалами называется электронным парамагнитным резонансом (ЭПР). Он позволяет детектировать слабые магнитные сигналы, испускаемые спинами неспаренных электронов свободных радикалов (см. главу 6). К сожалению, эти кратковременные сигналы легко теряются на общем шумовом фоне, и метод недостаточно чувствителен, чтобы детектировать такие активные радикалы, как гидроксильный радикал, исчезающий за миллиардные доли секунды. Описанные трудности можно обойти, но при этом возникают проблемы интерпретации результатов.

Так что простейший способ разобраться в ситуации заключается в применении косвенных методов анализа, основанных на измерении количества накапливающихся или выводимых из организма конечных продуктов действия свободных радикалов, таких как окисленные молекулы ДНК, белков и липидов. Но здесь возникает проблема интерпретации данных: действительно ли окисленные соединения являются продуктами реакций с участием свободных радикалов? Например, 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG) представляет собой окисленный продукт распада ДНК. Мы уже говорили о том, что 8-OHdG образуется при атаке гидроксильных радикалов на ДНК, но какое-то количество этого вещества формируется как артефакт, а какое-то – под действием ферментов. Так что анализ окисления ДНК под действием гидроксильных радикалов позволяет получить только оценочные данные. Было бы неразумно не учитывать большой объем информации, подтверждающей, что свободные радикалы *действительно* вызывают болезни, но окончательные заявления на эту тему преждевременны. То же самое касается других методов измерения активности свободных радикалов, включая стандартные методы анализа продуктов окисления белков и липидов. Мы не можем окончательно подтвердить роль свободных радикалов на основании этих тестов, как не можем установить факт поджога на основании дымящихся остатков здания. Даже если мы допускаем, что окисленные белки, ДНК и липиды *являются* доказательствами активности свободных радикалов, мы по-прежнему не можем утверждать, что свободные радикалы вызывают болезни. Нам немногое известно о длительности процессов и их причинно-следственной связи. Признаки окисления часто сочетаются с признаками болезни, но это не повод утверждать, что одно является причиной другого. Самый простой способ показать, что свободные радикалы *вызывают* болезнь, заключается в том, чтобы блокировать их действие с помощью антиоксидантов. Однако, как мы видели, антиоксиданты редко излечивают от болезней и не могут остановить старение. Среди всех возможных объяснений (недостаточная сила действия, невозможность оказаться в нужное время в нужном месте) самым правдоподобным представляется то, что свободные радикалы – лишь часть проблемы. Даже в тех случаях, когда антиоксиданты помогают, сложно доказать, что они делают это именно в роли антиоксидантов. Например, множество функций витамина С не имеет отношения к его антиоксидантной активности: его действие вполне может быть связано с синтезом карнитина, пептидных гормонов или нейромедиаторов. Нам

пока не хватает технических возможностей, чтобы продвинуться дальше[93].

На фоне этой тупиковой ситуации в области экспериментальных исследований выделяется интуитивный подход к объяснению роли свободных радикалов как причины старения и болезней. Свободные радикалы *обнаруживаются* практически при всех заболеваниях человека и теоретически *могут* объяснить процесс старения и повышение риска возрастных заболеваний. Возрастающее количество данных подтверждает, что свободные радикалы являются *причиной* многих заболеваний, и многие другие факты встраиваются в эту концепцию. Вот лишь один пример: если митохондрии выделяют свободные радикалы, следует ожидать, что ДНК митохондрий повреждается в большей степени, чем ДНК в ядре. В главе 13 мы обсуждали, что на практике измерить это различие достаточно сложно, имеющиеся данные иногда различаются в 60 тыс. раз! Однако высокая скорость повреждений должна приводить к большой вероятности мутаций, а частота мутаций митохондриальных генов *действительно* примерно на порядок выше частоты мутаций ядерных генов. Таким образом, идея о роли свободных радикалов подкрепляется данными из других областей исследований.

Мне кажется, мы лучше поймем роль свободных радикалов кислорода, если взглянем на проблему шире. Пока мы не можем экспериментально подтвердить, что свободные радикалы вызывают болезни, как из логических соображений мы не можем подтвердить, что яйцо было раньше курицы, но мы *можем* проанализировать, насколько свободные радикалы вписываются в эволюционный процесс, связанный с историей кислорода. Изложенная в книге история отчасти позволяет ответить на вопросы, на которые мы пока не можем ответить экспериментальным путем. А эти ответы очень важны для будущего развития медицины. Но, прежде чем говорить о будущем, давайте еще раз вернемся к истории и перечислим те элементы, которые имеют непосредственное отношение к нашей жизни и смерти.

Сначала на Земле отсутствовал кислород, но была вода и ультрафиолетовое излучение. Поскольку озонового слоя не существовало, интенсивность ультрафиолетового излучения в воздухе и на поверхности океанов примерно в 30 раз превышала теперешнюю. Под действием излучения вода расщепляется с образованием нескольких реакционноспособных промежуточных соединений – тех же самых, что образуются при дыхании: гидроксильных и супероксидных радикалов, а также пероксида водорода. Эти неустойчивые соединения взаимодействовали друг с другом и с водой, образуя водород и кислород. Легкий водород улетучивался в космическое пространство, а кислород взаимодействовал с железом в составе горных пород и с газообразными соединениями серы вулканического происхождения и включался в земную кору. В тонкой прослойке сухого марсианского воздуха промежуточные кислородсодержащие соединения в буквальном смысле окаменевали, превращаясь в красные оксиды железа, окрасившие планету.

На Земле все было иначе. Первые организмы адаптировались к жизни на поверхности океана. У последнего общего предка всех живых существ (LUCA)

---

[93] Некий прорыв уже наметился. Речь идет о создании «нокаутных» мышей с отключенными некоторыми генами, например геном СОД, так что в их клетках не вырабатываются соответствующие белки. Это ценные эксперименты, указывающие на важную роль СОД в организме новорожденных мышей. Однако они не означают, что данный фермент столь же важен и для взрослых особей. Дополнительным указанием может служить увеличение продолжительности жизни дрозофил с повышенным уровнем синтеза СОД и каталазы, однако пока эти эксперименты проведены только на дрозофилах.

уже имелись антиоксидантные ферменты, защищавшие клетку от реакционноспособных промежуточных соединений, возникавших из воды под действием излучения. Генетические исследования позволяют предположить, что LUCA имел такие ферменты, как СОД, каталаза и пероксиредоксины. Более того, LUCA обладал достаточно сложным метаболизмом. Клетка могла захватывать кислород с помощью некой формы гемоглобина и извлекать из него энергию с помощью цитохромоксидазы – предка фермента, который сегодня выполняет для нас ту же самую работу. LUCA умел делать все это уже 3,8 млрд лет назад, вскоре после прекращения метеоритных дождей, покрывших кратерами поверхность Земли и Луны. Таким образом, самые первые клетки могли производить энергию за счет кислородного дыхания и сопротивляться окислительному стрессу еще до того, как кислород начал накапливаться в воздухе.

Возникавшие под действием излучения активные формы кислорода реагировали с растворенными в океанах соединениями железа и с сероводородом, постепенно исчерпывая запасы этих веществ в мелких морях и озерах. Соли железа и сероводород были первым сырьевым материалом для фотосинтеза, но, когда они закончились, пришлось искать замену. В замкнутых водных средах содержалось достаточно много пероксида водорода, который и стал альтернативным сырьем, поскольку расщеплялся под действием каталазы. Вокруг реакционных центров фотосинтеза концентрировалось множество молекул каталазы, и в какой-то момент две молекулы фермента соединились между собой, образовав кислород-выделяющий комплекс (КВК). Этот комплекс мог использовать энергию солнечных лучей для расщепления воды и выделения кислорода. Такой механизм фотосинтеза эволюционировал на Земле всего *один раз* . Задумайтесь: *все* формы жизни на Земле, которые используют воду в качестве сырьевого материала для фотосинтеза, унаследовали кислород-выделяющий комплекс, состоящий из молекул каталазы. Это стало возможным только потому, что жизнь уже научилась спасаться от излучения. Возможно, ничего такого бы не случилось, если бы жизнь не изобрела каталазу, и практически наверняка не произошло на Марсе. Одного этого рассуждения достаточно для объяснения наблюдаемой стерильности Марса.

Кислород в атмосфере Земли появился в результате активности фотосинтезирующих цианобактерий, и происходило это *быстро* – быстрее, чем вулканы могли выпускать сероводород, а эрозия – обнажать неокисленные поверхности гор. Земная кора окислялась, но в воздухе оставалось сколько-то кислорода. Водород, возникавший при расщеплении воды под действием солнечных лучей, уже не мог ускользать в космическое пространство, а взаимодействовал с кислородом, что вновь приводило к образованию воды. Накапливался кислород, формировался озоновый слой, преграждавшие ультрафиолетовым лучам путь в нижние слои атмосферы. Благодаря этому на Земле сохранились океаны, но на Марсе и на Венере, где не было кислородного буфера, они исчезли.

Сохранение воды стало первыми важным результатом фотосинтеза. Вторым оказался сам кислород. Несколько раз на протяжении долгого докембрийского периода на Земле происходили катастрофические перемены глобального масштаба – оледенения и формирование новых горных массивов, – которые прерывали длительные периоды эволюционного застоя и способствовали захоронению огромного количества органического материала, что тоже благоприятствовало накоплению кислорода в атмосфере. И с каждым повышением уровня кислорода жизнь делала шаг вперед. В первый раз это случилось примерно 2,7 млрд лет назад; к этому периоду относятся первые

молекулярные маркеры (стеролы – аналоги холестерина), свидетельствующие о появлении наших с вами общих предков эукариот. В следующий раз после очередного оледенения и формирования новых горных массивов около 2,3 или 2,2 млрд лет назад присутствие эукариот стало более заметным, так что до нас дошли первые палеонтологические доказательства их существования. Вскоре после этого появились многоклеточные водоросли, но потом на протяжении миллиарда лет не происходило почти никаких изменений. А вот затем случились самые серьезные геологические катаклизмы за всю историю планеты: Земля пережила несколько периодов оледенения, и более 160 млн лет поверхность планеты была покрыта льдом, но в результате уровень кислорода в атмосфере достиг современных показателей.

Наконец, когда льды отступили, а пыль осела, появились первые крупные животные – напоминающие медуз мешки протоплазмы, вегетарианцы-вендобионты. Эти крупные существа имели пищеварительный тракт и испражнялись. Их тяжелые экскременты осаждались на дно и оказывались погребенными в океанских глубинах, лишая океаны органического вещества. Захоронение экскрементов предотвращало расщепление содержащегося в них органического вещества за счет дыхания и, следовательно, снижало потребление кислорода, способствуя насыщению им воды. Зловонный мир серных бактерий был вынужден уступить место новой, насыщенной кислородом экосистеме, ожидавшей новых изобретений природы. С появлением кислорода многократно возросла эффективность извлечения энергии из пищи, и вслед за этим появились хищники. Впервые появился смысл поедать друг друга, и стали складываться протяженные пищевые цепи. Во время кембрийского взрыва, 543 млн лет назад, жизнь начала активно заполнять все вакантные пространства. В океанах поселились подвижные бронированные монстры – охотники и добыча. С появлением хищников началась гонка вооружений, в процессе которой хищники и их потенциальные жертвы соревновались в размере (что стало возможным только с появлением кислорода, необходимого для получения энергии и создания структурных компонентов тела). С увеличением размера возникли сложные адаптации, позволившие начать колонизацию суши.

И всеми этими переменами управлял кислород. Первые одноклеточные эукариоты были примитивными организмами среди бактерий с широким спектром возможностей. Они потеряли метаболические способности LUCA и жили за счет того, что переваривали органические останки или заглатывали бактерии. Для построения мембран им нужен был кислород, но при очень высокой концентрации кислорода они жить не могли. Но в один прекрасный день эукариотическая клетка съела поглощающую кислород пурпурную бактерию и смогла безнаказанно перемещаться на мелководье, защищаемая внутренним «пылесосом»[94]. Это было соглашение вполне в духе Мефистофеля: постепенно пурпурные бактерии превратились в митохондрии и стали обменивать избыток энергии на жизнь, полную опасностей. Кислород вызывал мутации ДНК, заставляя гены изменяться и эволюционировать. Вероятно, это было одним из движущих факторов эволюции самого эффективного механизма очистки генома – половой рекомбинации. Однако оставалась одна чрезвычайно важная проблема: митохондрии сохранили несколько генов, необходимых для функционирования эукариотической клетки в целом. Митохондрии,

[94] По поводу происхождения эукариотических клеток см. примеч. пер. в главе 3. – *Примеч. пер.*

находившиеся под сильнейшим воздействием кислорода и лишенные возможности делиться так же быстро, как свободноживущие бактерии, не могли омолаживать свои гены ни за счет полового размножения, ни за счет отбора, как бактерии. Эти гены могли только отмирать. Решением было не просто изобретение полового размножения, а появление двух полов. Если две половые клетки сливаются для создания дочерней клетки, одна родительская клетка должна использовать свои митохондрии только как источник энергии, но не может передавать их следующему поколению. Другая родительская клетка должна сохранять свои митохондрии в спящем состоянии до тех пор, пока они не окажутся в новом организме, как астронавты, погруженные в состояние гибернации до высадки на далекой планете. На самых ранних этапах эмбрионального развития митохондрии отделяются и сохраняются «на льду» до появления следующего поколения.

С возникновением полового размножения и системы двух полов образовалась избыточность. Если следующему поколению передаются лишь некоторые гены, все остальные признаки становятся вторичными по отношению к передаче этих генов. Избыточность позволяет развивать специализацию дополнительных клеток и в конечном итоге формировать сложные организмы. Тела становятся избыточными машинами, позволяющими передавать гены от родителей детям[95]. Тело защищает половые клетки от повреждения, голода, мутаций, поедания и инфекций, демонстрируя качество генов за счет представления публике белковых продуктов. Вклад генов в поддержание сохранности тела зависит от вероятности их передачи, а это, в свою очередь, зависит от двух основных факторов – плодовитости (количества потомков, производимых в единицу времени) и длительности репродуктивного периода.

Компромисс между половым размножением и выживанием, а также между необходимостью передачи генов следующему поколению и достаточной для этого продолжительностью жизни определил эволюцию оптимальной продолжительности жизни. Детородный период должен укладываться во временное окно до статистически вероятного наступления смерти. Если нам отпущено 70 лет жизни, мы можем размножаться неторопливо и выращивать потомство, но если с высокой вероятностью мы окажемся в зубах саблезубого тигра, не дожив до 10 лет, придется вместить детородный период в 10 лет, иначе вид не сохранится. Опоссумы очень часто становятся добычей хищников, не дожив и до трех лет, и именно такова их продолжительность жизни. Если угроза быть съеденными ослабевает, опоссумы постепенно начинают жить дольше. В таком случае они направляют больше ресурсов на поддержание организма за счет ресурсов на воспроизведение, так что снижается их плодовитость (количество детенышей в помете и частота приплода). Но при этом детородный период следующих поколений опоссумов удлиняется – единовременно они приносят меньше детенышей, но их общая плодовитость на протяжении жизни сохраняется.

У всех исследованных видов животных перераспределение жизненных ресурсов, при котором предотвращение и репарация повреждений на молекулярном уровне происходят в ущерб размножению, приводит к отдалению

---

[95] Это иная формулировка идеи «эгоистичного гена», высказанной Ричардом Докинзом. Большинство биологов воспринимают эту идею не в качестве новой теории, а в качестве удобного способа объяснения сути естественного отбора. Конечно же, наши тела – это не только машины по производству генов, о чем говорит и сам Докинз. Но многие негативные элементы жизни, такие как болезни, старение и смерть, легче понять в рамках данной концепции.

старости. Этот переход может растягиваться на несколько поколений (в таком случае изменения наследуются в виде фиксированного увеличения продолжительности жизни) или происходить на протяжении жизни одного поколения (в таком случае изменяется экспрессия существующих генов). В любом случае за увеличение продолжительности жизни отвечают одни и те же гены, и их действие всегда сводится к ограничению повреждений на молекулярном уровне. Степень влияния генов зависит от их мобилизации и эффективности, а не только от их природы, так же как эффективность действующей армии и ополчения определяется не методами ведения войны, а опытом и дисциплиной.

Распределение ресурсов на протяжении жизни контролируется на гормональном уровне (с помощью инсулина и инсулиноподобных факторов роста), который зависит от наличия пищи и возможности полового размножения. Выбор прост: либо мы размножаемся сегодня, либо позже – с соответствующим удлинением продолжительности жизни. Ограничение калорийности питания стимулирует физиологический ответ на голод – сейчас выжить, а воспроизводиться потом – и увеличивает максимальную продолжительность жизни самых разных видов, от нематод до крыс. Ограничение калорий работает на уровне экспрессии генов, ответственных за поддержание сохранности организма. Общий эффект этих генетических изменений сводится *к снижению метаболического стресса* (уменьшению угрозы здоровью клетки со стороны свободных радикалов, выделяемых митохондриями) на период голода.

Долгоживущие организмы могут ограничивать метаболический стресс на протяжении всей жизни, а не только в неблагоприятные периоды. Связь метаболического стресса и продолжительности жизни проявляется при сравнении разных видов. Во многих случаях эта связь простая – чем ниже скорость метаболизма, тем дольше жизнь. Данную корреляцию часто критикуют ввиду множества исключений, но, как мы знаем, исключения лишь подтверждают правило. Скорость метаболизма отражает скорость высвобождения свободных радикалов митохондриями. Чем больше свободных радикалов выделяется и взаимодействует с различными компонентами клетки, тем скорее наступает смерть. Таким образом, продолжительность жизни зависит от скорости высвобождения свободных радикалов и эффективности защиты от их действия[96]. У птиц высокая скорость метаболизма, но живут они долго, поскольку их митохондрии выделяют сравнительно мало свободных радикалов («*первая линия защиты* »), а также существует эффективная система репарации. Мы тоже живем долго, хотя выделяем значительно больше свободных радикалов, чем птицы, но обладаем хорошей системой антиоксидантной защиты («*вторая линия защиты* ») и эффективной системой репарации. Крысы живут мало, поскольку имеют высокую скорость метаболизма, слабую антиоксидантную защиту и рудиментарную систему репарации.

«Вторая линия защиты» менее эффективна, чем «первая линия», поскольку игроки «второй линии» сами могут пострадать от действия свободных радикалов. Как в обществе: лучше предупредить вспышку насилия до того, как

---

[96] Подумайте об этом в терминах радиационного облучения. Чем больше интенсивность излучения, тем выше вероятность смерти. Если нас защитить экраном, мы проживем дольше, хотя уровень излучения не изменился. Таким образом, наши шансы на выживание зависят от интенсивности «внешнего излучения» (эквивалент скорости метаболизма) и толщины экрана (эквивалент антиоксидантной защиты), или, проще говоря, от интенсивности проникающего излучения.

она произошла, чем подавлять ее, когда она достигла апогея. Но все же нашей защитной системы должно хватать, чтобы обеспечить нам максимальную продолжительность жизни около 120 лет. Тот факт, что большинство не доживает до этого возраста и умирает от возрастных заболеваний, а не от старости, говорит о наличии важного компромисса между воспроизведением и метаболизмом. Если мы хотим избавиться от старости и болезней, мы должны учесть этот древнейший компромисс.

Представьте себе, что вы LUCA – клетка, плавающая на поверхности моря под палящими лучами солнца. Вы должны получать энергию и воспроизводиться. Если вы не будете воспроизводиться, в один прекрасный день от вас ничего не останется – никакая физическая материя не может существовать вечно, если не воспроизводит саму себя. Но если вы воспроизводите (клонируете) себя, значит, в определенном смысле вы продолжаете существовать. Чтобы клонировать самого себя, нужна энергия и матрица. Лучший источник энергии на Земле – Солнце. Последний общий предок уже умел захватывать кислород, выделявшийся из воды под действием солнечных лучей. Всего через несколько сотен миллионов лет его потомки научатся использовать для этой цели фотосинтез и высвобождать в воздух газообразный кислород. Более поздние потомки станут живыми машинами, способными экстрагировать этот кислород и использовать его, чтобы увеличиться в размере, приобрести способность двигаться, поедать других и мыслить**.**

Это очень важный момент: с самого начала LUCA применял солнечный свет в качестве источника энергии. Но у этого процесса была «темная сторона»: солнечное излучение производит поток свободных радикалов, и чем больше энергии, тем больше радикалов, способных разрушать матрицу ДНК. Каким-то образом LUCA нашел компромисс, при котором он получал достаточное количество энергии, не подвергая опасности свою ДНК. Здоровье первых клеток напрямую зависело от этого компромисса. Значит, первые клетки *умели* детектировать свободные радикалы и корректировать свое поведение в зависимости от того, было ли их слишком много или слишком мало. Как это делалось? Обнаружение свободных радикалов и реакция на них координируются с помощью белков, изменяющих функцию при окислении свободными радикалами. Представители всех трех доменов жизни имеют белки, реагирующие на окисление. В главе 10 мы упоминали гемоглобин, SoxRS, OxyR, NFκB, Nrf-2, AP-1 и P53. Объем информации о белках такого рода продолжает расти. Окисление этих белков в современных клетках заставляет клетки корректировать свое состояние: они либо удаляются от источника свободных радикалов, либо включают антиоксидантную защиту и систему репарации.

Таким образом, свободные радикалы являются динамичными индикаторами энергетического и «общего» состояния клетки. Вероятно, они были одними из самых первых и важных индикаторов клеточного здоровья, поскольку являются единственным химическим мостиком между важнейшими признаками жизни – метаболизмом и воспроизведением. «Правильное» количество свободных радикалов указывает на «правильное» равновесие между энергией и репликацией (рис. 13). Это очень важно. Эволюция работает с уже имеющимся материалом, как испанские конкистадоры, которые возводили барочные храмы на прочных стенах города инков Куско. В биологических системах старые основания редко исчезают полностью.

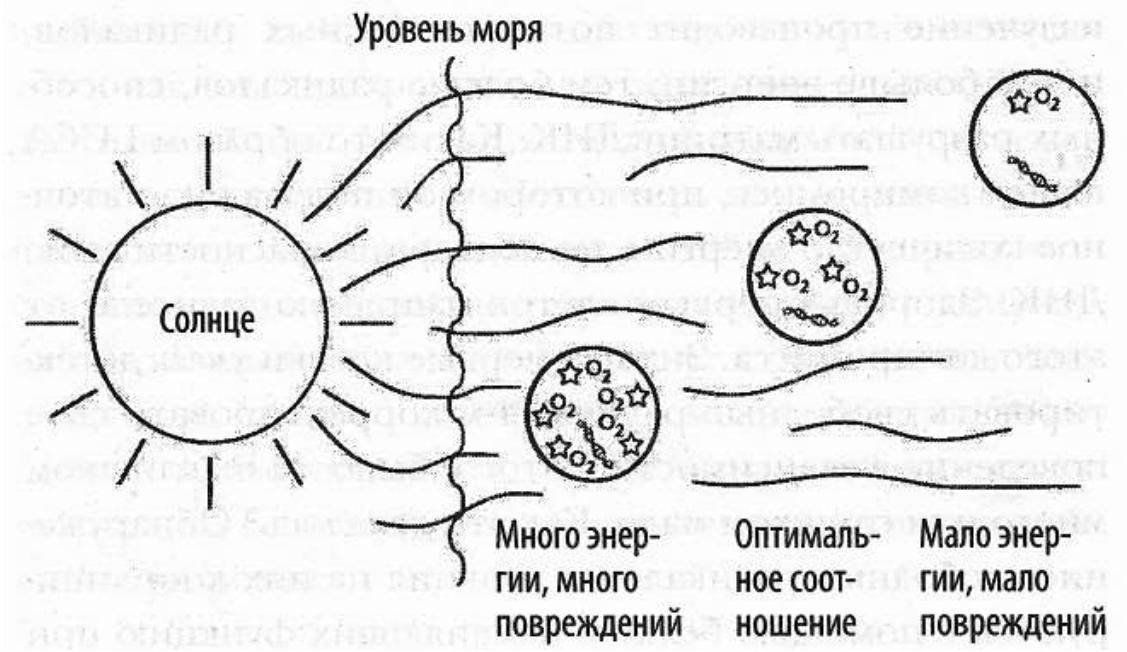


Рис. 13. **Древнейшая связь между метаболизмом и воспроизведением. LUCA (последний общий предок всех организмов) мог получать энергию за счет энергии ультрафиолетового света, расщепляющего воду с образованием кислорода (и свободных радикалов в качестве промежуточных продуктов). LUCA умел связывать кислород с помощью гемоглобина и восстанавливать его с помощью цитохромоксидазы. Чем больше интенсивность ультрафиолетового излучения, тем больше образуется кислорода и, следовательно, больше энергии для воспроизведения. Однако свободные радикалы повреждают ДНК и снижают вероятность успешного воспроизведения. Таким образом, жизнеспособность первых клеток зависела от способности обнаруживать свободные радикалы и реагировать на них. Эта сенсорная система до сих пор лежит в основе более сложных механизмов защиты, таких как иммунитет**

Если первые сенсорные системы, определявшие «состояние здоровья» клеток, действовали путем обнаружения свободных радикалов, по-видимому, на тех же механизмах основана работа более современных систем защиты, таких как иммунная система. Думаю, что это так. Я часто задавал себе вопрос, почему окислительный стресс является общим знаменателем таких стрессовых состояний, как облучение, отравление тяжелыми металлами, инфекция и старение. Теперь я начинаю понимать. Хотя наши реакции на различные виды стресса в ходе эволюции стали более сложными и автономными, все зависит от окислительного стресса, как работа службы «Скорой помощи» зависит от службы «03», которая определяет необходимость экстренной медицинской помощи и перенаправляет соответствующий сигнал. Давайте подумаем о том, как устроена иммунная система – невероятно сложный механизм, способный распознавать и уничтожать миллиард различных антигенов, причем большинство из них характерно для гипотетических микробов, с которыми иммунной системе никогда не придется встретиться. Однако простые лекарства могут подавить работу всего механизма, что позволяет, например, осуществлять операции по пересадке тканей и органов. Лекарства вмешиваются в работу

«сенсоров здоровья клетки» (операторов службы «03»). Блокируя работу одного такого сенсора, фактора NFκB, с помощью глюкокортикоидов или циклоспорина, можно на месяцы или годы остановить отторжение пересаженного органа, хотя пересадка является для организма чрезвычайно сильным стрессом[97].

Именно эти идеи лежат в основе теории «двойного агента», о которой в рассказывал в предыдущей главе. Окислительный стресс – не только патологическое явление. Это важнейший сигнальный механизм, который опосредует клеточный ответ на самые разные типы повреждения, в частности помогает справиться с инфекцией. Он вызывает мощное воспаление (устраняющее инфекцию) и стрессовый ответ (помогающий нашим собственным клеткам противостоять нападению). Этот механизм чрезвычайно важен для реализации наших сексуальных возможностей (усиливает вероятность выздоровления в молодости), что пересиливает все недостатки, возникающие в старости, когда мы больше не можем иметь детей. С годами окислительный стресс усиливается, поскольку наши митохондрии выделяют все больше и больше свободных радикалов. Организм воспринимает это как угрозу и реагирует на нее. Однако в отличие от инфекции эту угрозу устранить нельзя: нет лекарства, позволяющего исправить поврежденные митохондрии. Начинается хроническое воспаление, которое вносит вклад в процесс разрушения нашего тела и разума.

Таким образом, если рассуждать в свете эволюционных изменений, можно заключить, что свободные радикалы кислорода *действительно* являются причиной и старения, и старческих заболеваний. Теория «двойного агента» помогает объяснить, почему пищевые добавки антиоксидантов не влияют на продолжительность жизни: они не могут остановить повреждение митохондрий, а клетки остаются нечувствительными к высоким дозам антиоксидантов, которые сглаживают мощный ответ генов на повреждение. Таким образом, окислительный стресс усиливается, вызывая возрастные заболевания, и антиоксиданты не могут обратить этот процесс, а лишь замедляют его до какой-то степени.

Можем ли мы предотвратить развитие старческих заболеваний? Выбор «виновных» генов в качестве терапевтических мишеней не дает результата, поскольку это совершенно нормальные гены и их негативное действие связано исключительно с окислительным стрессом. Так что лучший способ восстановить их положительное действие заключается в устранении окислительного стресса. Несмотря на неудачи с антиоксидантами, теоретически это кажется возможным. Продолжительность жизни не является постоянной величиной. Во время каменноугольного периода жизнь каким-то образом справлялась с высоким содержанием кислорода в атмосфере. Иногда люди доживают до 100 лет в полном здравии, что показывает, что болезнь – не обязательный атрибут старости. Как таким глубоким старикам удается избежать болезней? Если теория «двойного агента» верна, нужно обратить внимание на два фактора:

---

[97] Глюкокортикоиды, такие как преднизолон, блокируют NFκB путем синтеза его природного ингибитора IKB. В высоких дозах преднизолон – очень мощный иммунодепрессант общего действия, так что многие люди, принимавшие его после трансплантации, погибали от инфекционных заболеваний и рака. С появлением циклоспорина в 1980-х гг. произошел прорыв в трансплантологии. Этот препарат более избирателен по отношению к Т-лимфоцитам и поэтому не вызывает таких катастрофических последствий для здоровья. Он ингибирует фермент кальциневрин, который среди прочего блокирует активность NFκB в Т-лимфоцитах, но не в других иммунных клетках.

инфекционные заболевания и митохондрии.

На примере малярии хорошо видна связь между инфекционными заболеваниями и решением проблемы старения. К нашему стыду, для искоренения малярии предпринимается недостаточно усилий, и болезнь до сих пор ежегодно поражает до полумиллиарда человек во всем мире. Самое тяжелое осложнение заболевания, церебральная малярия, связано с воспалением капилляров головного мозга, что сопровождается повышением температуры и конвульсиями и может привести к коматозному состоянию и смерти. От этого осложнения ежегодно погибают более миллиона человек. Как мы видели, воспаление и жар являются частью реакции организма на проникновение инфекции. Смерть от церебральной малярии в большей степени связана с мощным иммунным ответом организма хозяина, чем с самой инфекцией.

Создаваемое малярией селективное давление настолько сильное, что поддерживает у азиатских и африканских народов высокую частоту встречаемости генов, ответственных за серповидно-клеточную анемию и талассемию. Это не обособленные состояния, а часть целого спектра адаптаций, позволяющих людям выживать в малярийных регионах. Одна из важнейших адаптаций – *устойчивость к малярии* . Устойчивость возникает на всю жизнь после перенесенного в раннем возрасте инфекционного заболевания. Дело здесь не в повышении эффективности уничтожения паразитов (как при вакцинации), а в прагматическом расчете: иммунная система до некоторой степени *подавляется* , так что ее защита от паразита не наносит вреда самому организму. В крови у людей с устойчивостью к малярии часто накапливается такое количество возбудителей заболевания, которое способно убить обычного человека, но признаки болезни практически не проявляются.

Наш опыт из области трансплантологии и борьбы со СПИДом показывает, что подавление иммунитета может иметь чрезвычайно серьезные побочные эффекты: человек становится гораздо более уязвимым для других инфекций и некоторых (не всех) видов рака. Даже сегодня люди, перенесшие пересадку тканей или органов, с вероятностью 5% могут заболеть раком на протяжении нескольких лет после операции, что в 100 раз выше уровня риска в общей популяции. Несмотря на активное создание новых иммунодепрессантов для трансплантологии, ВИЧ поражает саму иммунную систему, вызывая в ней патологические изменения. Напротив, при устойчивости к малярии иммунная система регулируется физиологическим образом, и это позволяет достичь долгосрочной защиты от малярии и, возможно, некоторых других заболеваний.

В 1968 г. Брайан Гринвуд, ныне работающий в Лондонской школе гигиены и тропической медицины, обратил внимание на низкий уровень распространения аутоиммунных заболеваний (таких, как рассеянный склероз, ревматоидный артрит и красная волчанка) среди жителей Тропической Африки, но не среди афроамериканцев. Он предположил, что это различие может быть связано с перенесенными в детстве паразитарными инфекциями, такими как малярия. За последующие десятилетия было собрано множество доказательств, подтверждающих, что низкая частота распространения аутоиммунных заболеваний у африканцев действительно связана с устойчивостью к малярии.

Как далеко идут выводы, основанные на идее Гринвуда? Где проходит грань между аутоиммунными и другими заболеваниями? Аутоиммунное заболевание – это состояние, при котором иммунная система по ошибке атакует клетки собственного организма. Старение, по сути, является хроническим воспалительным ответом на окислительный стресс, при котором иммунные клетки атакуют клетки собственного тела, так не следует ли рассматривать

старческие заболевания в качестве аутоиммунных? Болезнь Альцгеймера вполне допустимо отнести к аутоиммунным заболеваниям, хотя и не в традиционном смысле. В таком случае следует ожидать низкого уровня распространения болезни Альцгеймера в Тропической Африке. И это действительно так. Причем дело не только в том, что многие африканцы умирают от инфекционных заболеваний, не дожив до старости, или в отсутствии реальных цифр. В 2001 г. Хью Хендри и его коллеги из Университета Индианы в США и Университета Ибадана в Нигерии представили результаты пятилетнего исследования, посвященного анализу распространенности деменции в Нигерии и в США. Ученые проследили судьбу 5000 африканцев из Ибадана в Нигерии (где малярия является эндемическим заболеванием) и афроамериканцев из Индианаполиса. Для исследования были выбраны здоровые люди в возрасте 65 лет и старше. Через пять лет число случаев деменции было значительно выше у жителей Индианаполиса, чем у жителей Ибадана: 3,24 и 1,25% соответственно.

Это исследование привлекло к себе большое внимание, и Линдсей Фаррер из Университета Бостона в том же выпуске журнала *Journal of the American Medical Association* опубликовал обширную статью, в которой оправдывал «глобальный подход к охоте на плохие гены». В обеих статьях обсуждалось любопытное наблюдение: не было обнаружено связи между наличием аллели *ApoE4* и развитием болезни Альцгеймера у жителей Ибадана. Предлагалось несколько объяснений, включая высокое кровяное давление и другие сосудистые факторы риска деменции, но, как ни странно, ни слова не было сказано об устойчивости африканцев к малярии. Мне же это объяснение кажется самым логичным. Мы обсуждали, что белковые продукты гена *ApoE4* легко повреждаются в условиях окислительного стресса, что может объяснять их связь с болезнью Альцгеймера. Мы также видели, что люди с двумя копиями *ApoE4* получают больше пользы от приема антиоксидантов и противовоспалительных препаратов, чем люди с другими версиями гена. Возможно, подавление иммунитета у людей с устойчивостью к малярии ослабляет церебральное воспаление и тем самым снижает вероятность развития болезни Альцгеймера.

В том же исследовании была продемонстрирована еще одна закономерность, на которую тоже не обратили серьезного внимания: смертность среди африканцев была почти вдвое выше, чем среди афроамериканцев, несмотря на лучшее состояние их сердечно-сосудистой системы. В отчете не уточняется, от чего именно умирали люди. Я предполагаю, что в основном от инфекционных заболеваний и от рака. Исследования, проведенные в Танзании, где малярия тоже является эндемическим заболеванием, продемонстрировали значительное снижение уровня смертности в тех местах, где распространение малярии контролируется с помощью ирригационных мероприятий. Масштаб этого эффекта не объяснялся исключительно снижением числа случаев малярии и способствовал исследованиям, направленным на выявление «скрытой болезнетворности малярии». Результаты подтвердили предположение: подавление иммунитета у жителей эндемичных по малярии областей поддерживает распространение оппортунистических инфекций, способствующих возникновению таких заболеваний, как туберкулез. Кроме того, в этих регионах часто встречаются такие виды рака, как лимфома Беркитта (злокачественное заболевание В-лимфоцитов), которая связана с устойчивостью к малярии, возможно, через перенесенную в детстве инфекцию, вызванную вирусом Эпштейна – Барр.

Как мы видим, подавление иммунитета положительно влияет на состояние здоровья в старости, но цена весьма высока. Однако это все же вселяет надежду,

особенно если нам удастся победить инфекционные заболевания: мы знаем, что *можно* снизить вероятность возрастных заболеваний путем настройки иммунной системы. Удастся ли это воплотить на практике, зависит от того, как подойти к решению данной проблемы.

Мы пока плохо понимаем суть механизма подавления иммунитета при малярии; на этот счет существует несколько различных теорий. Ученые – тоже люди и привносят в решение научных проблем личные знания, опыт и ожидания. Совсем не так «должна» развиваться наука, по мнению философов, но и представление о научном методе как о последовательном выявлении фактов на основе накопленной информации тоже далеко от истины. В реальности планирование и интерпретация эксперимента осуществляются на основе конкретных гипотез, и собранная информация относится к отдельным аспектам проблемы, а не к проблеме в целом. Поэтому я выскажу идеи, которые лично мне кажутся наиболее интересными и наиболее близкими к истине.

В связи с подавлением иммунитета при малярии я хочу привести данные из статьи, опубликованной в 2000 г. в журнале *Laboratory Investigation* . Авторы статьи, Донателла Тарамелли и ее коллеги из Университета Милана, исследовали поведение изолированных иммунных клеток. Добавление к клеткам малярийного пигмента[98] усиливало окислительный стресс и приводило к пятикратному повышению активности индуцируемого стрессом белка гемоксигеназы. Когда те же иммунные клетки подвергали воздействию вторично, они реагировали не обычным образом, усиливая выброс медиаторов воспаления, а напротив, оказывали на соседние клетки «подавляющее» действие. Экстраполируя эти результаты на ситуацию в живом организме, Тарамелли предположила, что частая подверженность малярии в детском возрасте может изменить поведение иммунной системы от стимуляции до подавления за счет постоянной активации гемоксигеназы.

Я хотел бы использовать эти данные для обсуждения более широкого круга медицинских проблем. Если человек вырастает в регионе, где малярия является эндемическим заболеванием, он с высокой вероятностью многократно подвергается влиянию этой инфекции. В первые разы человек заболевает и может умереть от церебральной формы заболевания. Но если он выживает, он (или по крайней мере его иммунная система) адаптируется. Иммунная система реагирует уже не так активно. Детали молекулярного механизма нам пока неясны, но, похоже, устанавливается новое равновесие, при котором NFκB ингибирован, а гены индуцируемых стрессом белков или антиоксидантных ферментов, таких как гемоксигеназа, активированы (возможно, при участии транскрипционного фактора Nrf-2). Постоянная активация гемоксигеназы не позволяет иммунной системе наносить большой вред организму. Если этот сценарий справедлив, это может иметь отношение не только к малярии, поскольку гемоксигеназа и другие индуцируемые стрессом белки, по-видимому, связаны с устойчивостью к различным бактериальным инфекциям и способны обеспечить серьезную защиту от септического шока[99]. Таким образом, вполне

---

[98] Малярийный пигмент, или гемозоин, представляет собой продукт распада гемоглобина и содержится в цитоплазме эритроцитарной формы малярийного плазмодия. – *Примеч. пер.*

[99] Гемоксигеназа является мощным иммунодепрессантом. Усиление синтеза этого фермента предотвращает отторжение сердца, пересаженного от мыши крысе, и даже реакцию «трансплантат против хозяина» у мыши, которой пересадили клетки печени другого организма. Мы не знаем точно, ингибирует ли гемоксигеназа активацию NFκB напрямую, но общее усиление стрессовых реакций *действительно* блокирует активацию NFκB, и гемоксигеназа

вероятно, что частые инфекционные заболевания в детском возрасте могут быть причиной снижения иммунитета на всю оставшуюся жизнь. А это, как в случае с малярией, с одной стороны, делает нас более чувствительными к инфекционным заболеваниям, но, с другой стороны, менее чувствительными к аутоиммунным и старческим заболеваниям.

Справедливость этой концепции, как мне кажется, подтверждается наблюдениями трех типов. Во-первых, гемоксигеназа, по-видимому, нужна для поддержания здоровья организма, хотя индуцируется стрессом и, вероятно, «отключена» в нормальных условиях. Вспомните историю несчастного шестилетнего мальчика с недостаточностью гемоксигеназы, страдавшего от сосудистого воспаления, задержки роста, аномалий свертывания крови, гемолитической анемии и почечной недостаточности. Он умер в возрасте семи лет. Очевидно, что гемоксигеназа нужна организму для подавления воспаления. Эта идея подтверждается экспериментами с «нокаутными» мышами, у которых ген гемоксигеназы мутирован и фермент не синтезируется. У таких мышей проявляются те же симптомы, что у людей с хроническими воспалительными заболеваниями типа гемохроматозов, включая фиброз печени, воспаление суставов, ограничение подвижности, снижение массы тела, расстройство функции половых желез и раннюю смерть. Таким образом, недостаточность гемоксигеназы вызывает хроническое воспаление и укорачивает жизнь и мыши, и человека, тогда как избыток фермента подавляет иммунную систему и теоретически может увеличивать продолжительность жизни.

Во-вторых, во всем мире, и особенно в западных странах, отмечается рост числа случаев аутоиммунных заболеваний, таких как инсулинозависимый диабет, болезнь Крона и ревматоидный артрит. За последние 20 лет в Европе и США заболеваемость инсулинозависимым сахарным диабетом увеличивалась на 3 – 5% в год. Также расширяется распространение реакций гиперчувствительности, при которых организм нормальным образом распознает чужеродные антигены, но слишком активно на них реагирует. За последние 10 лет удвоилось число случаев астмы и аллергических заболеваний. В связи с этим приобрела популярность «гигиеническая гипотеза». Суть ее в том, что слишком чистая среда обитания в детстве ведет к пагубным последствиям: для нормального развития иммунная система нуждается в постоянном контакте с инфекциями, как мы нуждаемся в глазах для зрительного восприятия мира.

В целом ряде исследований было показано, что частые инфекционные заболевания в детстве связаны со сниженной вероятностью развития аллергических реакций и аутоиммунных заболеваний в более поздние годы, и наоборот. По-видимому, иммунной системе нужны «тренировки». А если ее лишить необходимых стимулов, при самой слабой провокации она ведет себя как слон в посудной лавке. Однако также возможно, что регулярные инфекции в детстве вызывают подавление иммунитета, как малярия. Я не располагаю клиническими данными, подтверждающими это предположение, но знаю об одном эксперименте на животных. Мыши с недостаточностью транскрипционного фактора Nrf-2, у которых, следовательно, не было гемоксигеназы и других индуцируемых стрессом белков, страдали от аутоиммунного заболевания, напоминавшего волчанку и приводившего к

является одним из основных игроков в этом процессе. Гектор Вонг и его коллеги из Университета Цинциннати показали, что стресс активирует синтез белка IKB – природного ингибитора NFκB. Кроме того, перенесенный ранее стресс впоследствии предотвращает септический шок. Возможно, психологический стресс, который, как хорошо известно, вызывает подавление иммунитета, тоже может происходить с участием гемоксигеназы.

почечной недостаточности. Другими словами, сдвиг равновесия от подавления иммунитета в сторону воспаления повышает риск развития аутоиммунных заболеваний.

Наконец, третье наблюдение в поддержку связи между перенесенными в детстве инфекциями и продолжительностью жизни основано на работе клеточного биолога Джованны Де Бенедиктис из Университета Калабрии в Италии и ее коллег, в том числе демографа Анатолия Яшина из Института демографических исследований Макса Планка в Ростоке в Германии. На протяжении 1990-х гг. Яшин и Де Бенедиктис занимались поиском «генов долгожительства» у людей в возрасте более 100 лет. Их главная идея проста: какие-то гены повышают вероятность дожить до солидного возраста, тогда как другие оказывают негативное действие или не оказывают никакого. Гены, способствующие увеличению продолжительности жизни, с наибольшей вероятностью можно обнаружить как раз у тех, кто такого солидного возраста достиг. Можно предположить, что гены, удлиняющие жизнь, в каком-то смысле делают нас «более крепкими». Это справедливо в отношении некоторых генов (мы поговорим о них чуть позже), но, как выяснили исследователи, реальная ситуация намного сложнее. Многие из этих «генов долгожительства» оказались связанными с хрупким здоровьем (восприимчивостью к болезням) в молодости. Другими словами, люди, которые много болели в раннем возрасте, с большей вероятностью, чем все остальные, доживают до глубокой старости (если не умерли в детстве). Яшин и Де Бенедиктис объяснили это адаптацией. Как говорил Ницше, что нас не убивает, делает нас сильнее. Таким образом, если нам удается избежать очень серьезных заболеваний, слабая предрасположенность к болезням, вполне возможно, приводит к постоянному подавлению иммунитета, что приносит плоды в старости.

Какой из этого следует вывод? Возможно, со временем мы научимся настраивать нашу иммунную систему более тонким образом, чем мы умеем теперь, и это позволит улучшить наше здоровье в старости. Я подозреваю, что ключевую роль в данном процессе будут играть индуцируемые стрессом белки, такие как гемоксигеназа, и, возможно, мы даже научимся контролировать их содержание в организме с помощью диеты. Растения производят токсины, которые защищают их от поедания животными. Такие вещества, как куркумин, стимулируют активность гемоксигеназы и других стрессовых белков (а также обладают противоопухолевой активностью). Проблема заключается в биодоступности куркумина: лишь очень небольшая доля вещества всасывается из пищи в кровь. Пока мы не знаем, какие еще растительные токсины с лучшими показателями биодоступности могут стимулировать активность индуцируемых стрессом белков. Как я уже замечал, вполне возможно, что польза овощей и фруктов связана не только с их антиоксидантным действием. Съедобные для нас растительные токсины (а мы адаптировались ко многим из них в процессе эволюции), вероятно, оказывают благотворное действие на нашу иммунную систему. Я подозреваю, что именно поэтому растительная пища значительно более полезна для здоровья, чем пищевые добавки антиоксидантов[100].

---

[100] Крис Балпит и его коллеги из Империал-Колледжа в Лондоне в 2001 г. опубликовали статью вжурнале *Postgraduate Medical Joumnal* , в которой утверждали, что женщины, выглядящие старше своих лет, имеют в крови низкий уровень билирубина, и наоборот. Билирубин – конечный продукт реакции с участием гемоксигеназы. Вывод такой, что при высокой активности гемоксигеназы женщины выглядят моложе. У мужчин подобная корреляция наблюдалась в отношении гемоглобина (который расщепляется гемоксигеназой). Вывод тот же: высокая активность гемоксигеназы позволяет мужчинам выглядеть моложе своих лет.

Но нельзя забывать о существующей дилемме: преимущества всегда являются частью компромисса между чувствительностью к инфекциям, с одной стороны, и возрастными заболеваниями – с другой. Любые преимущества зависят от тонкой настройки, в которой определенную роль играют гены, питание, факторы окружающей среды, поведение и удача. Я не знаю единого способа замедления старения или предотвращения возрастных заболеваний. Единственный «научный» способ заключается в предотвращении главной причины воспаления – в воздействии на митохондрии и сдерживании окислительного стресса.

Как бы нам стать похожими на птиц? Человек всегда завидовал птицам, поскольку они умеют летать, но теперь, кажется, мы будем завидовать им еще и из-за митохондрий. Митохондрии птиц практически не выделяют свободных радикалов. Почему? Точно не известно, но есть несколько гипотез. Но сначала давайте попытаемся узнать, бывают ли у людей митохондрии «птичьего типа», и если да, живут ли такие люди дольше остальных? Давайте вновь проанализируем ситуацию на примере очень пожилых людей.

Ответ на этот вопрос был дан в короткой статье, опубликованной в 1998 г. в журнале *The Lancet* Масаши Танакой и его коллегами из Международного института биотехнологии в Гифу, Япония. Всего в двух столбцах авторы изложили удивительные результаты анализа митохондриальной ДНК людей в возрасте 100 лет, здоровых добровольцев и госпитализированных больных. Эти результаты вдохнули новую жизнь в исследования «генов долгожительства». Ученые обнаружили, что носители одного конкретного варианта митохондриального гена с большей вероятностью доживают до глубокой старости: 62% столетних людей имели этот вариант гена, называемого *Mt5178A* , по сравнению с 45% среди здоровых добровольцев разных возрастов. Напротив, в группе стационарных и амбулаторных пациентов Университетского госпиталя Нагои лишь треть людей старше 45 лет имели этот вариант гена, а две трети – обычную версию. Другими словами, в госпиталь попадало больше пожилых людей с «нормальной» версией гена, возможно, по той причине, что они в большей степени подвержены возрастным заболеваниям. Для молодых пациентов такой корреляции обнаружено не было, среди них люди с двумя версиями гена встречались примерно в одинаковом соотношении. Следовательно, «нормальная» версия гена не влияет на здоровье в молодости, поэтому спектр молодых пациентов госпиталя отражал генетическое разнообразие общей популяции. Все эти результаты указывают на то, что люди с вариантом *Mt5178A* с большей вероятностью доживают до 100 лет и с меньшей вероятностью страдают от возрастных заболеваний, чем люди с «нормальным» вариантом гена.

Я хочу обратить ваше внимание на два основных момента. Во-первых, примерно 50% здоровых доноров крови в Японии являются носителями митохондриального гена *Mt5178A* . В других странах мира этот вариант гена встречается значительно реже. Например, в одном исследовании в 147 образцах крови этот вариант был обнаружен лишь у пяти азиатов и одного европейца. Таким образом, большинство японских долгожителей с этим вариантом митохондриального гена – избранные представители народа, у которого данный вариант уже является достаточно распространенным. Высокая частота встречаемости такого варианта гена может объяснить хорошие показатели средней продолжительности жизни японцев – 84 года для женщин и 77 лет для мужчин. Представители менее удачливой части населения Японии, не имеющие этого варианта гена, примерно *в два раза чаще* попадают в больницы с

возрастными заболеваниями. Вряд ли можно найти более очевидную связь между состоянием митохондрий и здоровьем в преклонном возрасте.

Во-вторых, я хочу обратить ваше внимание на различие между этими двумя вариантами гена. Оно заключается в одном-единственном нуклеотиде: С меняется на А. На какой тоненькой ниточке висит судьба каждого человека! У каждого из нас примерно 35 тыс. генов, из которых только 13 содержатся не в ядре, а в митохондриях. И представьте себе, что замена единственного основания в одном из этих 13 генов *в два раза* изменяет вероятность развития старческих заболеваний и почти вдвое повышает вероятность дожить до 100 лет. Что же изменяет одна эта буква? Она отвечает за замену одной аминокислоты в белке, кодируемом данным геном: вместо лейцина в этом месте встраивается метионин. Мы точно не знаем, какое это имеет значение, но я думаю, что все дело в функции этого белка. Он служит компонентом дыхательной цепи – длинной цепи белков, ответственных за передачу электронов на молекулу кислорода для получения энергии. Точнее, он является частью первого функционального комплекса этой цепи, называемого *комплексом I* , или NADH-дегидрогеназным комплексом. Комплекс I – слабое звено всей цепи и самый главный источник утечки свободных радикалов. Я не удивлюсь, если окажется, что эта замена в значительной степени влияет на утечку свободных радикалов из митохондрий. Более того, именно такие эволюционные изменения мы должны обнаружить в митохондриях птиц. Отбор подобных изменений у птиц должен быть гораздо более строгим, чем у людей, поскольку для полета требуется чрезвычайно эффективный механизм производства энергии в расчете на единицу массы тела (летательные мышцы должны быть легкими и мощными – очень эффективными).

Вариант *Mt5178A* – не единственный вариант митохондриального гена, влияющий на продолжительность жизни и вероятность развития старческих заболеваний. Известны и другие подобные гены, хотя их влияние проявляется слабее. Об их роли мы можем судить лишь на основании того, что долгожительство передается по материнской линии. Каждое следующее поколение получает митохондрии только из яйцеклетки, то есть все 13 митохондриальных генов достаются нам от матери. Если эти гены действительно влияют на продолжительность жизни и мы наследуем их по материнской линии, следовательно, наша продолжительность жизни связана с продолжительностью жизни матери, а не отца. Кажется, это действительно так, хотя продолжительность жизни зависит от множества других факторов. Недаром американский врач, поэт и юморист XX в. Оливер Уэнделл Холмс (старший) в одном из знаменитых эссе в форме «застольной беседы» писал, что, чтобы жить долго, нужно не только разумно подойти к выбору родителей, но и проследить, чтобы «в роду у матери многие доживали до восьмидесяти или девяноста лет».

Все это замечательно, но что делать с полученной информацией? Некоторые исследователи рассуждают о трансплантации митохондрий зародыша в клетки взрослого человека (на техническом языке она называется «генная терапия путем переноса митохондриальной ДНК»), однако эта идея «лечения от старости» лично мне кажется абсурдной. В каждой клетке тела содержится около 100 митохондрий, так что в каждом из нас насчитывается примерно 1,5 миллиона миллиардов митохондрий. Вряд ли мы сумеем что-то кардинально изменить, просто добавив несколько новых митохондрий. Кроме того, можно ввести митохондрии в яйцеклетку. Такую процедуру (так называемый цитоплазматический перенос) используют при бесплодии: содержимое яйцеклетки женщины, способной иметь ребенка, вместе с

донорской спермой вводят в яйцеклетку бесплодной женщины. С помощью этой технологии на свет появилось уже множество детей (самый первый родился в июне 1997 г.). Но даже с учетом моей личной благодарности медикам за развитие методов искусственного оплодотворения я не считаю хорошим решением применение «репрогенетических методов» для формирования будущего ребенка, не говоря уже о формировании старости.

Даже если оставить в стороне этическую сторону проблемы цитоплазматического переноса, остаются сложные технические вопросы. Яйцеклетки являются объектом естественного отбора. Из 7 млн яйцеклеток, развивающихся в женском зародыше, лишь несколько сотен допускаются к овуляции при достижении половой зрелости: одна клетка из 20 тыс. Причины столь строгого отбора непонятны. Возможно, они связаны со сложным взаимодействием между ядром и митохондриями и даже с пространственным распределением митохондрий в яйцеклетке. Важно, что, если митохондрии не в порядке, яйцеклетка не пройдет отбор.

Если же яйцеклетку заставляют развиваться в искусственных условиях, у потомства могут наблюдаться нарушения энергетического метаболизма. Отчасти это объясняет многочисленные неудачи клонирования, в ходе которого чужеродное ядро пытаются встроить в яйцеклетку, из которой удалено собственное ядро, и стимулируют развитие с помощью электрошока. Джон Аллен, о котором я уже писал в главе 13, и его жена Кэрол выдвигают именно этот аргумент. Они связывают преждевременное старение клонированных животных, таких как овечка Долли, с загрязнением яйцеклетки митохондриями. Долли была клонирована путем слияния целой соматической клетки, содержащей митохондрии, с лишенной ядра яйцеклеткой. В соответствии с идеей Аллена Долли постарела раньше времени (в пять лет у нее уже развился артрит) по той причине, что многие из ее митохондрий достались ей от овцы, которой уже было шесть лет. Таким образом, Долли изначально была не овечкой, а взрослой овцой. Ее биологический возраст на шесть лет превышал количество прожитых лет. О возможности проверки этой гипотезы Аллен писал в статье, опубликованной в 1999 г. (см. раздел «Дополнительная литература»).

Удивительно, что цитоплазматический перенос и клонирование вообще работают. Я не сомневаюсь, что со временем многие технические сложности будут преодолены, но мне кажется, общество должно задуматься над тем, стоит ли таким способом решать проблему старения. Но, если не прибегать к генетическим манипуляциям, что еще мы *можем* сделать? Мы знаем, что митохондрии разных видов организмов различаются между собой, да и наши собственные митохондрии изменяются на протяжении жизни. Эти изменения контролируются не только генами, но также диетой, физической активностью и гормонами.

Одним из параметров, с которым коррелирует продолжительность жизни, является липидный состав митохондриальных мембран. Все биологические мембраны представляют собой двойной липидный слой, во внутреннем пространстве которого сосредоточены гидрофобные «хвосты» молекул из обоих слоев. Внутри двойного слоя располагаются белки, как островки пемзы в океане жира. Особенно много белков содержится во внутренней мембране митохондрий, они образуют сотни дыхательных цепей, обеспечивающих клетку энергией. Около 60% митохондриальной мембраны образовано белками. Как работа любого механизма, работа дыхательной цепи зависит от «смазки», которую обеспечивают липидные компоненты мембраны. Состав липидов имеет чрезвычайно большое значение для функционирования митохондрий, как тип

масла для работы двигателя. Если смазка неэффективна, митохондрии выделяют больше свободных радикалов и производят меньше энергии, что приводит к нарушению метаболизма клетки. Важнейшим липидом митохондриальной мембраны является *кардиолипин* .

В состав молекулы кардиолипина входят остатки четырех жирных кислот, которые могут быть ненасыщенными (содержать двойные связи) или насыщенными (не содержать двойных связей). Мембрана, содержащая ненасыщенные жирные кислоты, остается жидкой (ненасыщенные жиры образуют жидкие масла, а насыщенные – более твердые). Дело в том, что двойная связь делает молекулы жирных кислот более гибкими. Однако за гибкость приходится расплачиваться: двойные связи легко окисляются. Природа нашла компромисс, который определяется необходимой производительностью митохондрий. Например, для обеспечения высокой скорости метаболизма нужны жидкие мембраны, а для долгой жизни – устойчивость к окислению.

Учитывая эти факторы, Рейнальд Памплона, Густаво Барха и их коллеги из Университета Ллейды в Испании сравнивали состав жирных кислот в мембранах митохондрий разных видов организмов от крыс до лошадей и от голубей до попугаев. Они обнаружили удивительную корреляцию. В митохондриальных мембранах животных с большой продолжительностью жизни содержится мало сильно ненасыщенных жирных кислот, таких как докозагексаеновая (шесть двойных связей) или арахидоновая (четыре двойные связи) кислоты, но много слабо ненасыщенных кислот с двумя или тремя двойными связями, таких как линолевая кислота. Другими словами, чем больше продолжительность жизни, тем слабее степень ненасыщенности жирных кислот. Состав мембранных липидов слегка зависит от характера питания, но в целом животные превращают одни кислоты в другие, которые требуются для синтеза мембран. Например, в питании лабораторных мышей нет докозагексаеновой кислоты (она легко окисляется), но в их митохондриях содержится 8% этой кислоты. Напротив, фураж для лошадей богат предшественниками докозагексаеновой кислоты, но в митохондриях ее концентрация не превышает 0,4%. Вот такая ситуация: состав мембран митохондрий влияет на их функцию и нашу продолжительность жизни, но изменить его с помощью диеты не так-то просто.

Дальше – больше. По мере старения организма митохондриальные липиды становятся все более ненасыщенными. У старых мышей доля сильно ненасыщенных жирных кислот вдвое выше, чем у молодых, а доля слабо ненасыщенных кислот пропорционально ниже. В результате митохондрии становятся более чувствительными к окислению и теряют «смазку» – кардиолипин. Содержание кардиолипина в митохондриях старых крыс снижено вдвое. В человеческом организме, по-видимому, тоже происходит нечто подобное. Таким образом, чтобы жить долго, мы должны ограничивать содержание сильно ненасыщенных жирных кислот в наших митохондриях, однако в реальности этот показатель как раз повышается. Диета практически не может нам помочь, но нет ли иного способа повлиять на этот процесс?

Да, такой способ есть. Состав митохондрий только отчасти зависит от питания, но и происходящие с нами изменения только отчасти обусловлены нашими генами. Я имею в виду, что активность генов (характер их экспрессии) может изменяться, даже если их *последовательность* остается без изменений. Чтобы обратить вспять возрастные изменения, требуется обратить изменение экспрессии генов, а это сделать гораздо легче, чем изменить саму последовательность. Например, ограничение калорийности питания крыс позволяет обратить возрастные изменения состава и функции митохондрий и сделать их менее уязвимыми по отношению к окислению. Другими словами,

неумолимый процесс угасания функции митохондрий с возрастом отчасти является физиологическим, а не полностью патологическим. Пока мы не знаем, способствует ли ограничение калорийности питания аналогичным изменениям в митохондриях человека, но я не вижу причины, почему этого не может быть.

Любопытно, что аналогичный эффект может оказывать карнитин. Мы говорили о карнитине в главе 9 в связи с функцией витамина С. Карнитин участвует в переносе жиров в митохондрии, где они используются в качестве топлива, и в выведении из митохондрий неизрасходованных органических кислот. Человек может синтезировать карнитин из витамина С, но какое-то количество получает с пищей. Один из симптомов цинги – общая слабость – может объясняться недостаточностью карнитина. Пищевые добавки карнитина уже много лет используются для поднятия тонуса и защиты миокарда и других мышц. Карнитин выполняет не только транспортную функцию: он меняет липидный состав митохондриальных мембран и восстанавливает содержание кардиолипина. И это далеко не косметический эффект: старые крысы, которым дают карнитин, становятся гораздо более энергичными и активными.

Однако карнитин – не панацея. В частности, он повышает выделение митохондриями свободных радикалов и усиливает окислительный стресс. Возможно, именно по этой причине его применение не дает положительных результатов при лечении пациентов с такими возрастными заболеваниями, как болезнь Альгеймера. Однако прооксидантное действие карнитина подавляется антиоксидантами, например липоевой кислотой, и это сочетание дает неплохие результаты. В серии статей, опубликованных в 2002 г. в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* , Брюс Эймс и его коллеги из Калифорнийского университета в Беркли показали, что карнитин в сочетании с липоевой кислотой улучшал целостность и функцию и повышал энергетический потенциал митохондрий старых крыс. Как заметил Брюс Эймс, «Старые крысы поднялись и станцевали макарену». Крысы также лучше справлялись с различными тестами на качество памяти и умственных способностей. Пока мы не знаем, может ли человек выиграть от приема карнитина, но этот вопрос уже привлек к себе значительный научный интерес, и в настоящее время проводятся клинические испытания нескольких препаратов[101]. Кроме того, витамин С в высоких дозах, вероятно, может усилить синтез карнитина, но об этом мало что известно, мы слишком сконцентрировались на антиоксидантных свойствах витамина.

Физические упражнения тоже благотворно сказываются на состоянии митохондрий. Как мы уже обсуждали, здоровье популяции митохондрий определяется скоростями их репликации и распада. В старых тканях поврежденные митохондрии распадаются медленнее, чем здоровые, поскольку скорость репликации митохондрий в таких тканях очень низкая. Постепенно в популяции начинают преобладать поврежденные митохондрии. Разорвать этот порочный круг можно с помощью физических упражнений. Для выполнения физической нагрузки нам требуется больше энергии, а это стимулирует репликацию митохондрий. В таких условиях быстрее всего реплицируются самые здоровые митохондрии, что омолаживает популяцию. Но, как обычно, и здесь нас подстерегают опасности: слишком большая нагрузка вызывает больше окислительных повреждений, чем излечивает, и трудно понять, на каком уровне вред пересиливает пользу. Думаю, умеренная физическая нагрузка на свежем

[101] На сегодняшней день рынок пищевых добавок предлагает множество продуктов, содержащих комбинацию карнитина и липоевой кислоты. – *Примеч. пер.*

воздухе, такая как ходьба или плавание, является оптимальным вариантом. Я не могу сказать, решает ли такую же задачу умственная деятельность. Считается, что обучение и мыслительный процесс защищают от развития болезни Альцгеймера, но мы не знаем *почему* . Возможно, умственная деятельность заставляет обновляться митохондрии клеток мозга.

Митохондриальная медицина – динамично развивающаяся область исследований, пережившая негативный опыт антиоксидантной терапии. Мы усвоили урок: недостаточно просто «проглотить» антиоксидант и надеяться на лучшее. Нужно найти способ воздействовать на митохондриальные мембраны с помощью активаторов метаболизма (таких, как карнитин), антиоксидантов (таких, как липоевая кислота или кофермент Q), гормонов (мелатонин или тироксин) или каких-то других пока неизвестных факторов. Это практически наверняка потребует интегрированного физиологического подхода. Нам еще многое предстоит узнать о работе митохондрий. На этом пути неизбежно будут возникать трудности, но я верю, что мы все же разберемся в сути проблемы. Если мы когда-нибудь сможем увеличить продолжительность здоровой жизни до 130 лет, я думаю, значительная заслуга в этом будет принадлежать митохондриальной медицине.

Рассматривая эволюцию через призму кислорода, мы начинаем воспринимать нашу собственную жизнь и смерть в новом ракурсе. Если вода – основа жизни, кислород – ее мотор. Не будь кислорода, жизнь на Земле никогда не создала бы ничего сложнее морского ила, и в конечном итоге Земля, возможно, осталась бы стерильной, как Марс или Венера. Благодаря кислороду жизнь расцвела во всем своем невероятном разнообразии: животные, растения, половое размножение, система двух полов, сознание. Но вместе со всем этим появились старение и смерть.

Мы не сможем понять сложные процессы, происходящие при дегенеративных заболеваниях, если не будем рассматривать эволюционные причины их возникновения. До сих пор мы опирались на теорию эволюции, но без экспериментальных доказательств мы не сумеем продвинуться дальше. В XVI в. философ Фрэнсис Бэкон заявлял, что без экспериментальной проверки философия никогда не сможет ответить на главные вопросы о жизни и смерти. Не следует забывать, что наука выросла на основе философии – системы идей об устройстве мироздания. Эксперимент позволяет взвесить ценность конкурирующих гипотез, когда этого нельзя сделать логическим путем. Но, чтобы научное знание обрело смысл, эксперимент должен проводиться в рамках той или иной обобщающей гипотезы. Наука строится не на индуктивном методе (на просеивании массивов данных в надежде найти какие-то закономерности или факты), а на построении и опровержении гипотез. Современные медицинские исследования развиваются в опасном направлении: они становятся сугубо эмпирическими и накапливают бесконечное количество данных, не подвергая их общему осмыслению. Существует гигантский разрыв между сотнями сумасшедших теорий о причинах старения и развития заболеваний, редко подкрепляемых адекватными доказательствами, и безудержным натиском медицинских исследований, в которых не делаются попытки интерпретировать новые данные в рамках более общих идей. На медицинские исследования отводятся огромные деньги, а система здравоохранения разрушается, и мне кажется, следует задуматься, в правильном ли направлении ведут нас эти исследования.

Генетические опыты изменили наше понимание биологии, здоровья и болезней. Многие изложенные в книге идеи были бы немыслимы без

невероятных успехов современной молекулярной генетики. Но не следует путать цель и средства ее достижения. Единственная философия, которая подкрепляет сегодня медицинские исследования, заключается в том, что гены работают неправильно и вызывают болезнь. Мы приветствовали завершение проекта «Геном человека», поскольку он позволил нам больше узнать о тех генах, которые могут действовать «неправильно». Время и деньги, затраченные на охоту на гены, ответственные за развитие конкретных заболеваний, привели к сокращению исследований процесса старения: существуют тысячи специализированных научных журналов, но лишь несколько из них публикуют работы, посвященные проблеме старения. Мы недовольны медленным прогрессом медицинских исследований («прорыв» в науке сегодня может принести плоды не раньше чем через 20 лет), но воспринимаем это как должное, поскольку влияние генов сложное и плохо поддается коррекции, так что приходится ждать. Но будут ли плоды? Единственный способ разобраться в ситуации заключается в том, чтобы мыслить в терминах эволюционных изменений, и это позволит нам найти правильный путь.

Идея о том, что кислород может ускорять старение, далеко не нова: об этом думал еще Джозеф Пристли, когда говорил, что при дыхании чистым кислородом мы «сгораем» быстрее. Только на основе экспериментов можно заключить, что свободные радикалы кислорода вносят вклад в старение и развитие некоторых заболеваний и, возможно, являются следствием других заболеваний. Невозможность продлить жизнь или победить болезнь с помощью антиоксидантов говорит об ограниченности роли свободных радикалов – это лишь один из множества факторов. Но, если рассуждать в терминах эволюционных изменений, картина представляется совсем иной. Мы видим, что жизнь научилась справляться с кислородом с помощью множества адаптаций – от поведения до размера и полового размножения. Логика эволюционного подхода подтверждается неожиданным образом, например необходимостью эволюции двух полов и развития яйцеклеток в фолликуле, а также неудачами клонирования или влиянием малярии на развитие старческих заболеваний. Надеюсь, я убедил вас в том, что кислород – не только двигатель жизни и ее эволюции, но и главный виновник старения и развития старческих заболеваний.

Эволюционная перспектива позволяет нам лучше определить наше место в природе. Она помогает понять, что старение не является программированным или неизбежным процессом, хотя остановить его непросто. Его можно корректировать, и это показывает несостоятельность поиска генов, «виновных» в развитии старческих заболеваний. Эволюционная перспектива помогает выбрать направления исследований, которые быстрее всего приведут нас к решению проблемы старения, а именно модуляция иммунитета и митохондриальная медицина. Наконец, этот подход предлагает практические решения для сохранения здоровья в старости: питаться разнообразно, но не переедать, не пытаться жить в стерильных условиях и избегать излишнего стресса, не курить, регулярно заниматься спортом и стимулировать умственную деятельность. Начните прямо сейчас! И если все успехи в биологии и медицине могут лишь подтвердить мудрость наших дедов, возможно, это позволит вернуть утраченное достоинство старости.

Дополнительная литература

Общая литература по теме книги

Brown, G. *The Energy of Life* . HarperCollins, London, 1999.

Cairns-Smith, G. *Seven Clues to the Origin of Life* . Cambridge University Press. Cambridge, 1985.

Cowen, R. *History of Life.* 5th ed. Blackwells, New York, 2000[102].

Davies, P. *The Fifth Miracle. The Search for the Origin of Life* . Penguin Books, London, 1998.

Dawkins, R. *The Selfish Gene* . Oxford University Press, Oxford, 1989[103].

Djerassi, C. and Hoffman, R. *Oxygen.* Wiley-VCH, Weinheim, 2001.

Dyson, F. *Origins of Life* . Revised Edition. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.

Emsley, J. *Molecules at an Exhibition* .Oxford University Press, Oxford, 1998.

Fenchal, T. and Finlay, B. J. *Ecology and Evolution in Anoxic Worlds* . Oxford University Press, Oxford, 1995.

Fortey, R. *Life: An Unauthorised Biography.* HarperCollins, London, 1997[104].

Fortey, R. *Trilobite!* Flamingo, London, 2001.

Gould, S. J. *Wonderful Life. The Burgess Shale and the Nature of Story* . Penguin Books, London, 1989.

Hager, T. *Linus Pauling and the Chemistry of Life* . Oxford University Press, Oxford, 2000.

Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine* , Third Edition. Oxford University Press, Oxford, 1999.

Holliday, R. *Understanding Ageing* . Cambridge University Press, Cambridge, 1995.

Hughes, R. E. *Vitamin C. Cambridge World History of Food* (Eds. Kiple, K. F. and Ornelas, K. C). Cambridge University Press, Cambridge, 2000.

Jacob, F. *Of Flies, Mice and Men* . Harvard UniversityPress, Cambridge, 2001.

Jones, S. *The Language of the Genes* . Second edition. Flamingo, London, 2000.

Kirkwood, T. *The End of Age. Reith Lectures 2001* . Profile Books, London, 2001.

Kirkwood, T. *Time of Our Lives. Why Ageing is Neither Inevitable nor Necessary* . Phoenix, London, 2000.

Lovelock, J. *The Ages of Gaia: A Biography of Our Living Earth* . Oxford University Press, Oxford, 1995.

Margulis, L. and Sagan, D. *Microcosmos. Four Billion Years of Microbial Evolution* . University of California Press, Berkeley, 1986.

Maynard Smith, J. and Eors Szathmary, E. *The Origins of Life: From the Birth of Life to the Origin of Language* . Oxford University Press, Oxford, 1999.

---

102 Переведена на русский язык: *Р. Коуэн* . История жизни. К.: Наукова думка, 1982.

103 Переведена на русский язык: *Р. Докинз* . Эгоистичный ген. М.: АСТ: Corpus, 2013.

104 Переведена на русский язык: *Р. Фортли.* Трилобиты: Свидетели эволюции. М.: Альпина нон-фикшн, 2015.

Medawar, P. *An Unsolved Problem of Biology* . HK Lewis, London, 1952.

Nesse, R. M. and Williams, G. C. *Evolution and Healing* . Phoenix, London, 1995.

Porter, R. *The Createst Benefit to Mankind* . HarperCollins, London, 1999.

Ridley, M. *Genome* . Fourth Estate, London, 1999[105].

Stearns, S. C. (Ed.). *Evolution in Health and Disease* . Oxford University Press, Oxford, 1999.

Tudge, C. *The Variety of Life* . Oxford UniversityPress, Oxford, 2000.

Watson, J. *The Double Helix* . Penguin Books, London, 1999[106].

Weatherall, D. *Science and the Quiet Art* . Oxford University Press, Oxford, 1995.

Willcox, B. J., Willcox, C. and Suzuki, M. *The Okinawa Way* . Mermaid Books, London, 2001[107].

Глава 1. Открытие кислорода

Lavoisier, A. *Elements of Chemistry* . Dover Publications, New York, 1965 (впервые опубликовано в Париже в 1789 г.).

Priestley, J. *Experiments and Observations on Different Kinds of Air* . Birmingham, 1775.

Szydlo, Z. A new light on alchemy. *History Today* 47: 17 – 24; 1997.

Szydlo, Z. *Water Which Does Not Wet Hands. The Alchemy of Michael Sendivogius* . Polish Academy of Sciences, Warsaw, 1994.

Bernard Jaffe. *Crucibles* . Newton Publishing Co, New York, 1932.

Лечение кислородом

Haldane, J. S. *Respiration* . Yale University Press, New Haven, 1922.

Greif, R., Akca, O., Horn, E. P., Kurz, A., and Sessler, D. I. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *New England Journal of Medicine* 342: 161 – 167; 2000.

Подводное плавание и атмосферное давление

Martin, L. *Scuba Diving Explained: Questions and Answers on Physiology and Medical Aspects of Scuba Diving* . Best Publishing Co, Flagstaff, AZ, 1999.

Ashcroft, F. *Life at the Extremes: The Science of Survival* . HarperCollins, London, 2000.

Bert, P. *La Pression Barometrique* . Paris, 1878.

Haldane, J. B. S. *Possible Worlds and Other Essays* . Chatto and Windus, London, 1930.

---

105 Переведена на русский язык: *М. Ридли* . Геном. М.: Эксмо, 2008.

106 Переведена на русский язык: *Дж. Уотсон* . Двойная спираль. М.: Мир, 1969.

107 Переведена на русский язык: *Б. Уилкокс , Д . Уилкокс , М . Судзуки.* Почему японцы не стареют. М.: Рипол-классик, 2012.

Глава 2. Факторы, регулирующие содержание кислорода в атмосфере

Berner, R. A. Biogeochemical cycles of carbon and sulfur and their effect on atmospheric oxygen over Phanerozoic time. Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology 75: 97 – 122; 1988.

Кислород и эволюция

Cloud, P. Atmospheric and hydrospheric evolution on the primitive earth. *Science* 160: 729 – 736; 1968.

Knoll, A. H. and Holland, H. D. Oxygen and Proterozoic evolution: an update. In *Effects of Fast Global Change on Life* (Eds.: Panel on Effects of Past Global Change on Life). National Academy of Sciences, Washington, DC, 1995.

Глава 3. Монстры Шпигельмана и потеря сложности

Spiegelman, S. An *in vitro* analysis of a replicating molecule. *American Scientist* 55: 3 – 8; 1967.

Первые признаки жизни и изотопы углерода

Mojzsis, S. J., Arrhenius, C., McKeegan, K. D., Harrison, T. M., Nutman, A. P. and Friend, C. R. L. Evidence for life on earth before 3,800 million years ago. *Nature* 384: 55 – 59; 1996.

Ископаемые цианобактерии и эукариоты

Brocks, JJ., Logan, G. A., Buick, R. and Summons, R. E. Archean molecular fossils and the early rise of eukaryotes. *Science* 285: 1033 – 1036; 1999.

Knoll, A. H. A new molecular window on early life. *Science* 285: 1025 – 1026; 1999.

Canfield, D. E. A breath of fresh air. *Nature* 400: 503 – 504; 1999.

Полосатые железные горы

Widdel, F., Schnell, S., Heising, S., Ehrenreich, A., Assmus, B. and Schink, B. Ferrous iron oxidation by anoxygenic phototrophic bacteria. *Nature* 362: 834 – 836; 1993.

Черное море и Ноев ковчег

Ryan, W., Pitman, W. and Haxby, W. (illustrator). *Noah's Flood: the New Scientific Discoveries about the Event that Changed History* . Simon and Schuster, New York, 1999.

Изотопы серы, пирит и кислород

Canfield, D. E. A new model of Proterozoic ocean chemistry. *Nature* 396: 450 – 452; 1998.

Canfield, D. E, Habicht, K. S. and Thamdrup, B. The Archean sulfur cycle and the early history of atmospheric oxygen. *Science* 288: 658 – 661; 2000.

Природные ядерные реакторы в Габоне

Cowan, G. A. A natural fission reactor. *Scientific American* 235: 36 – 41; 1976.

«Земля-снежок» и залежи марганца в Калахари

Kirschvink, J. L., Gaidos, E. J., Bertani, L. E., Beukes, N. J., Gutzmer, J., Maepa, L. N. and Steinberger, R. E. Paleoproterozoic snowball earth: extreme climatic and geochemical global change and its biological consequences. *Procedings of the National Academy of Sciences USA* 97: 1400 – 1405; 2000.

Кислород и эволюция эукариот

Rye, R. and Holland, H. D. Paleosols and the evolution of atmospheric oxygen: a critical review. *American Journal of Science* 298: 621 – 672; 1998.

Knoll, A. H. The early evolution of eukaryotes: a geological perspective. *Science* 256: 622 – 6*27;* 1992.

Kurland, C. G. and Anderson, S. G. E. Origin and evolution of the mitochondrial proteome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 64: 786 – 820; 2000.

Глава 4. Эволюция первых животных

Nash, M. When life exploded. *Time Magazine* 146: 66 – 74; 4 December, 1995.

Briggs D. E. G. and Fortey, R. A. The early radiation and relationships of the major arthropod groups. *Science* 246: 241 – 243; 1989.

Knoll, A. H. and Carroll, S. B. Early animal evolution: emerging views from comparative biology and geology. *Science* 284: 2129 – 2137; 1999.

Valentine, J. W. Late Precambrian bilatarians: grades and clades. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 91: 6751 – 6757; 1994.

Молекулярные часы

Conway Morris, S. Molecular clocks: defusing the Cambrian explosion? *Current Biology* 7: R71 – R74; 1997.

Bromham, L., Rambaut, A., Fortey R., Cooper, A. and Penny, D. Testing the Cambrian explosion hypothesis by using a molecular dating technique. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95: 612386 – 612389; 1998.

Ayala, J., Rzhetsky, A. and Ayala, F. J. Origin of metazoan phyla: molecular

clocks confirm paleontological estimates. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95:606 – 611; 1998.

«Земля-снежок»

Hoffman, P. F., Kaufman, A. J., Halverson, C. P. and Schrag, D. P. A Neoproterozoic snowball Earth. *Science* 281: 1342 – 1346;1998.

Hoffman, P. F. and Schrag, D. P. Snowball Earth. *Scientific American* January 2000.

Walker, G. Snowball Earth. *New Scientist* 6th November 1999.

Изотопные отношения и кислород

Canfield, D. E. and Teske, A. Late Proterozoic rise in atmospheric oxygen concentration inferred from phylogenetic and sulphur-isotope studies. *Nature* 382:127 – 132; 1996.

Knoll, A. H. Breathing room for early animals. *Nature* 382: 111 – 112; 1996.

Kaufman, A. J., Jacobsen, S. B. and Knoll, A. H. The Vendian record of C- and Sr-isotopic variations: Implications for tectonics and paleoclimate. *Earth and Planetary Science* 120: 409 – 430; 1993.

Letters

Brasier, M. D., Shields, G. A., Kuleshov, V. N. and Zhegallo, E. A. Integrated chemo- and bio-stratigraphic calibration of early animal evolution: Neoproterozoic – early Cambrian of southwest Mongolia. *Geological Magazine* 133: 445 – 485; 1996.

Logan, G. A., Hayes, J. M., Hieshima, G. B. and Summons R. E. Terminal Proterozoic reorganization of biogeochemical cycles. *Nature* 376: 53 – 56; 1995.

Глава 5. Гигантские стрекозы

Rutten, M. G. Geologic data on atmospheric history. *Palaeogeography , Palaeoclimatology , Palaeoecology* 2:47 – 57; 1966.

Wakeling, J. M. and Ellington, C. P. Dragonfly flight. III. Lift and power requirements. *Journal of Experimental Biology* 200: 583 – 600; 1997.

Производство метана и пожары

Watson, A., Lovelock, J. E. and Margulis L. Methanogenesis, fires and the regulation of atmospheric oxygen. *Biosystems* 10: 293 – 298; 1978.

Фотодыхание

Beerling, D. J., Woodward, F. I., Lomas, IVf. R., Wills, M. A., Quick, W. P. and Valdes P. J. The influence of Carboniferous palaeo-atmospheres on plant function: an experimental and modelling assessment. *Philosophical Transactions of the Royal* Society of London. *B.* 353: 131 – 140; 1998.

Beerling, D. J. and Berner, R. A. Impact of a Permo-Carboniferous high Oz event on the terrestrial carbon cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*

USA 97: 12428 – 12432; 2000.

Захоронение углерода и расчет содержания кислорода в атмосфере (см. также литературу к главе 2)

Berner, R. A. and Canfield D. E. A new model for atmospheric oxygen over Phanerozoic time. *American Journal of Science* 289: 333 – 361; 1989.

Пузырьки газа в янтаре

Berner, R. A. and Landis, P. Gas bubbles in fossil amber as possible indicators of the major gas composition of ancient air. *Science* 239: 1406 – 1409; 1988. Technical comments on Berner and Landis. *Science* 241: 717 – 724; 1988.

Изотопы углерода и расчет содержания кислорода в атмосфере

Berner, R. A., Petsch, S. T., Lake, J. A., Beerling, D. J., Popp, B. N., Lane, R. S., Laws, E. A., Westley, M. B., Cassar, N., Woodward, F. I. and Quick, W. P. Isotopic fractionation and atmospheric oxygen: implications for Phanerozoic 02 evolution. *Science* 287: 1630 – 1633; 2000.

Адаптация растений к пожарам и ископаемый древесный уголь

Robinson, J. M. Phanerozoic Oz variation, fire and terrestrial ecology. *Palaeogeography , Palaeoclimatology , Palaeoecology* 75: 223 – 240; 1989.

Jones, T. P. and Chaloner, W. G. Fossil charcoal, its recognition and palaeoatmospheric significance. In: Kump, L. R., Kasting, J. F. and Robinson, J. M. (Eds.), *Atmospheric Oxygen Variation through Geologic Time. Global and Planetary Changes* : 39 – 50; 1991.

K/T-граница, пожары и цунами

Wolbach, W. S., Lewis, R. S., Anders, E., Orth, C. J. and Brooks, R. R. Global fire at the Cretaceous-Tertiary boundary. *Nature* 334: 665 – 669; 1988.

Kruger, M. A., Stankiewicz, B. A., Crelling, J. C, Montanari, A. and Bensley, D. F. Fossil charcoal in Cretaceous-Tertiary boundary strata: evidence for catastrophic firestorm and megawave. *Geochimica et Geophysica Acta* 58: 1393 – 1397; 1994.

Механика полета стрекозы в богатой кислородом атмосфере

Graham, J. B., Dudley, R., Aguilar, N. M. and Gans, C. Implications of the late Palaeozoic oxygen pulse for physiology and evolution. *Nature* 375: 117 – 120; 1995.

Dudley, R. Atmospheric oxygen, giant paleozoic insects and the evolution of aerial locomotor performance. *Journal of Experimental Biology* 201: 1043 – 1050; 1998.

Harrison, J. F. and Lighton J. R. B. Oxygen-sensitive flight metabolism in the

dragonfly Erythemis simplicicollis. *Journal of Experimental Biology* 201: 1739 – 1744; 1998.

«Полярный гигантизм» и кислород

Chapelle, G. and Peck, L. S. Polar gigantism dictated by oxygen availability. *Nature* 399: 114 – 115; 1999.

Глава 6. Жизнь Марии Кюри

Quinn, S. *Marie Curie: A Life* . Simon & Schuster, New York, 1995.

Облучение, «радиевые девушки» и Хиросима

Clark, C. *Radium Girls:* Women *and Industrial Health Reform, 1910 – 1935* . University of North Carolina Press, Chapel Hill, 1997.

Hersey, J. *Hiroshima* . Penguin Books, London, 1990.

Радиохимия

Von Sonntag, C. *Chemical Basis of Radiation Biology* . Taylor and Francis, London, 1987.

Свободные радикалы кислорода

Fridovich I. Oxygen is toxic. *Bioscience* 27: 462 – 466; 1977.

Gerschman, R., Gilbert, D. L., Nye, S. W., Dwyer, P. and Fenn W. O. Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common. *Science* 119: 623 – 626; 1954.

Gilbert, D. L. Fifty years of radical ideas. *Annals of the New York Academy of Science* 899: 1 – 14; 2000.

Сжиженный кислород

Wilson, D. *Supercold. An Introduction to Low Temperature Technology* . Faber and Faber, London, 1979.

Повреждение тканей свободными радикалами, выделяющимися при дыхании

Shigenaga, M. K., Gimeno, C. J. and Ames B. N. Urinary 8-hydroxy-2’-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 86: 9697 – 9701; 1989.

Радиационная устойчивость бактерий

Hoyle, F. The *Intelligent Universe* . Michael Joseph, London, 1983.

White, O., Eisen, J. A. and Heidelberg J. F., et al. Genomesequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1. *Science* 286: 1571 – 1577; 1999.

Поверхность Марса

Oyama, V. I. and Berdahl B. J. The Viking gas exchange experiment results from Chryse and Utopia surface samples. *Journal of Geophisical Research* 82: 4669 – 4676; 1977.

Глава 7. Эволюция фотосинтеза

Des Marais, D. When did photosynthesis emerge on Earth? *Science* 289: 1703 – 1705; 2000.

Xiong, J., Fischer, W. M., Inoue, K., Nakahara, M. and Bauer, C. E. Molecular evidence for the early evolution of photosynthesis. *Science* 289: 1724 – 1730; 2000.

Hartman, H. Photosynthesis and the origin of life. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 28: 515 – 521; 1998.

Schiller, H., Senger, H., Miyashita, H., Miyachi, S. and Dau, H. Light-harvesting in *Acaryochloris marina* – spectroscopic characterization of a chlorophyll d-dominated photosynthetic antenna system FEBS Letters 410: 433 – 436; 1997.

Hoganson, C. W., Pressler, M. A., Proshlyakov, D. A. and Babcock, G. T. From water to oxygen and back again: mechanistic similarities in the enzymatic redox conversions between water and dioxygen. *Biochimka et Biophysica Acta* 1365: 170 – 174; 1998.

Каталаза и кислород-выделяющий комплекс

Blankenship, R. E. and Hartman, H. The origin and evolution of oxygenic photosynthesis. *Trends in Biological Sciences* 23: 94 – 97; 1998.

Ioannidis, N., Schansker, C., Barynin, V. V. and Petrouleas, V. Interaction of nitric oxide with the oxygen evolving complex of photosystem II and manganese catalase: a comparative study. *Journal of Biological and Inorganic Chemistry* 5: 354 – 563; 2000.

Пероксид водорода на первозданной Земле

Kasting, J., Holland, H. D. and Pinto J. P. Oxidant abundances in rainwater and the evolution of atmospheric oxygen. *Journal of Geophisical Research* 90: 10497 – 10510; 1985.

Kasting, J. F. Earth's early atmosphere. *Science* 259: 920 – 926; 1993.

McKay, C. P. and Hartman, H. Hydrogen peroxide and the evolution of oxygenic photosynthesis. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 21: 157 – 163; 1991.

Глава 8. Геномы человека и шимпанзе

Chen, F. C. and Li, W. H. Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *American Journal of Human Genetics* 68: 444 – 456; 2001.

Эукариоты и митохондрии

Gray, M. W., Burger, G. and Lang, B. F. Mitochondrial evolution. *Science* 283: 1476 – 1481; 1999.

Kurland, C. G. and Andersson, S. G. E. Origin and evolution of the mitochondrial proteome. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 64: 86 – 820; 2000.

Последний универсальный общий предок

Woese, C. Interpreting the universal phylogenetic tree. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 97: 8392 – 8396; 2000.

Woese, C. The universal ancestor. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95: 6854 – 6859; 1998.

Doolittle, W. F. and Brown, J. R. Tempo, mode, the progenote, and the universal root. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 91: 6721 – 6728; 1994.

Эволюция цитохромоксидазы и аэробного дыхания

Castresana, J. and Saraste, M. Evolution of energetic metabolism: the respiration-early hypothesis. *Trends in Biological Sciences* 20: 443 – 448; 1995.

Castresana, J. and Moreira, D. Respiratory chains in the last common ancestor of living organisms. Journal of Molecular Evolution 49: 453 – 460; 1999.

Castresana, J., Liibben, M. and Saraste, M. New Archaebacterial genes coding for redox proteins: implications for the evolution of aerobic metabolism. *Journal of Molecular Biology* 250: 202 – 210; 1995.

Castresana, J., Liibben, M., Saraste, M. and Higgins, D. G. Evolution of cytochrome oxidase, an enzyme older than atmospheric oxygen. *EMBO Journal* 13: 2516 – 2525; 1994.

Hoganson, C. W., Pressler, M. A., Proshlyakov, D. A. and Babcock, G. T. From water to oxygen and back again: mechanistic similarities in the enzymatic redox conversions between water and dioxygen. *Biochimica et Biophysica Acta* 1365: 170 – 174; 1998.

Гемоглобины и цитохромоксидаза

Preisig, O., Anthamatten, D. and Hennecke H. Genes for a microaerobically induced oxidase complex in *Bradyrhizobium japonicum* are essential for a nitrogen-fixing endosymbiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 90: 3309 – 3313; 1993.

Shaobin, H., Larsen, R. W., Boudko, D., et al. Myoglobinlike aerotaxis

transducers in Archaea and Bacteria. *Nature* 403: 540 – 544; 2000.

Trotman, C. Life: All the time in the world. *The Biologist* 45: 76 – 80; 1998.

Глава 9. Овощи, фрукты и витамин С

Key, T. J., Thorogood, M., Appleby, P. N. and Burr, M. L. Dietary habits and mortality in 11,000 vegetarians and health-conscious people: results of a 17-year follow up. *British Medical Journal* 313: 775 – 779; 1996.

Gutteridge, J. M. C. and Halliwell, B. Free radicals and antioxidants in the year 2000: a historical look to the future. *Annals of the New York Academy of Sciences* 899: 136 – 147; 2000.

Khaw, K. T., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., Wareham, N., Oakes, S. and Day, N. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 357:657 – 663; 2001.

Рекомендованная суточная норма

Levine, M., Conry-Cantilena, C. and Wang, Y., et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93: 3704 – 3709; 1996.

Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. *Dietary Refence Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids* . National Academy Press, Washington, DC, 2000.

Механизм действия витамина С

Levine, M., Dhariwal, K. R., Washko, P. W., Welch, R. W. and Yang, Y. Cellular functions of ascorbic acid: a means to determine vitamin C requirement. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2 (suppl. 1): 5 – 13; 1993.

Padayatty, S. J. and Levine M. New insights into the physiology and pharmacology of vitamin C. *Canadian Medical Association Journal* 164: 353 – 355; 2001.

Wang, W., Russo, T., Kwon, O., Chanock, S., Rumsey, S. and Levine, M. Ascorbate recycling in human neutrophils: induction by bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 94: 13816 – 13819; 1997.

McLaran, C. J., Bett, J. H., Nye, J. A. and Halliday J. W. Congestive cardiomyopathy and haemochromatosis – rapid progression possibly accelerated by excessive ingestion of ascorbic acid. *Australia New Zealand Journal of Medicine* 12: 187 – 188; 1982.

Глава 10. Как спастись от кислорода

Bilinski, T. Oxygen toxicity and microbial evolution. *Biosystems* 24: 305 – 312; 1991.

Супероксидисмутаза

McCord, J. M. and Fridovich, I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry* 244: 6049 – 6055; 1969.

Fridovich, I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *Journal of Experimental Biology* 201: 1203 – 1209; 1998.

Lebovitz, R. M., Zhang, H., Vogel, H., Cartwright, J., Dionne, L., Lu, N., Huang, S. and Matzuk M. M. Neurode- generation, myocardial injury and perinatal death in mitochondrial superoxide dismutase-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93: 9782 – 9787; 1996.

Пероксиредоксины

Chae, H. Z., Robison, K., Poole, L. B., Church, G.. Storz, G., Rhee, S. G. Cloning and sequencing of thiol-specific antioxidant from mammalian brain: alkyl hydroperoxide reductase and thiol-specific antioxidant define a large family of antioxidant enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 91: 7017 – 7021; 1994.

McGonigle, S., Dalton, J. P. and James, E. R. Peroxidoxins: a new antioxidant family. *Parasitology Today* 14: 139 – 145; 1998.

Окисление тиолов, сигнальные пути и индуцируемые стрессом белки

Arrigo, A. P. Gene expression and the thiol redox state. *Free Radical Biology and Medicine* 27: 936 – 944; 1999.

Marshall, H. E., Merchant, K. and Stamler, J. S. Nitrosation and oxidation in the regulation of gene expression. *FASEB Journal* 14: 1889 – 1900; 2000.

Groves, J. T. Peroxynitrite: reactive, invasive and enigmatic. Current *Opinion in Chemical Biology* 3: 226 – 235; 1999.

Yachie, A., Niida, Y., Wada, T., Igarashi, N., Kaneda, H., Toma,T., Ohta, K., Kasahara, Y. and Koizumi, S. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human home oxygenase-1 deficiency. *Journal of Clinical Investigation* 103: 129 – 135; 1999.

Cai, L., Satoh, M., Tohyama, C. and Cherian, M. C. Metallothionein in radiation exposure: its induction and protection role. *Toxicology* 132: 85 – 98 1999.

Foresti, R., Clark, J. E., Green, C. J. and Motterlini, R. Thiol compounds interact with nitric oxide in regulating heme-oxygenase-1 induction in endothelial cells. Involvement of superoxide and peroxynitrite anions.*Journal of Biological Chemistry* 272: 18411 – 18417; 1997.

Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R., Calabrese, V., Clark, J. E. and Green, C.J. Endothelial home oxygenase-1 induction by hypoxia: modulation by inducible nitric oxide synthase and S-nitrosothiols. *Journal of Biological Chemistry* 27 Si 13613 – 13620; 2000.

Глава 11. Репликация

Orgel, L. E. The origin of life on the earth. *Scientific American* 271: 76 – 83; 1994.

Половое размножение

Atmar, W. On the role of males. *Animal Behaviour* 41: 195 – 205 1991.

Clark, W. *Sex and the Origins of Death.* Oxford University Press, Oxford, 1998.

Теория одноразовой сомы

Kirkwood, T. B. L. Evolution of ageing. *Nature* 270: 301 – 304; 1977.

Kirkwood, T. B. L. and Holliday, R. The evolution of ageing and longevity. *Proceedings of the Royal Society of London B* 205: 531 – 546; 1979.

Изменение продолжительности жизни

Austad, S, N. Retarded senescence in an insular population of Virginia opossums (Didelphis virg'miana). *Journal of Zoology* 229: 695 – 708; 1993.

Rose, M. R. Can human aging be postponed? *Scientific American* 281: 106 – 111; 1999.

Westendorp, R. G. and Kirkwood, T. B. L. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 396: 743 – 746; 1998.

Глава 12. Тихоокеанский лосось и старение

Partridge L. and Barton N. H. Optimality, mutation and the evolution of ageing. *Nature* 362: 305 – 311; 1993.

Поздно действующие гены и теория антагонистической плейотропии

Haldane, J. B. S. *New Paths in Genetics* . Harper, London, 1942.

Williams, G. C. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11: 398 – 411; 1957.

Shokeir, M. H. Investigation on Huntington's disease in the Canadian Prairies. II. Fecundity and fitness. *Clinical Genetics* 7: 349 – 353; 1975.

Walker, D. A., Harper, P. S., Newcombe, R. G. and Davies, K. Huntington's chorea in South Wales: mutation, fertility, and genetic fitness. *Journal of Medical Genetics* 20: 12 – 17; 1983.

Гены нематоды

Friedman, D. B. and Johnson, T. E. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduced hermaphrodite fertility. *Genetics* 118: 75 – 86; 1988.

Kenyon, C., Chang, J., Gensch, E., Rudner, A. and Tabtiang, R. A. *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366: 404 – 405; 1993.

Morris, J. Z., Tissenbaum, H. A. and Ruvkun, G. A phosphotidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans.*

Nature 382: 536 – 539; 1996.

Kimura, K. D., Tissenbaum, H. A. and Ruvken G. daf-2, an insulin-receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans* . *Science* 277: 942 – 946; 1997.

Ogg, S., Paradis, S., Gottlieb, S., Patterson, G. I., Lee, L., Tissenbaum, H. A. and Ruvkun, G. The fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans* . *Nature* 389: 994 – 999; 1997.

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста

Tissenbaum, H. A. and Ruvkun, G. An insulin-like signalling pathway affects both longevity and reproduction in *Caenorhabditis elegans* . *Genetics* 148: 703 – 717; 1998.

Clancy, D., Gems, D., Harshman, L. G., Oldham, S., Stocker, H., Hafen, E., Leevers, S. J. and Partridge, L. Extension of lifespan by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* 292: 104 – 106; 2001.

«Бережливый генотип» и устойчивость к инсулину

Chukwuma, C. Sr. and Tuomilehto, J. The «thrifty» hypotheses: clinical and epidemiological significance for non-insulin-dependent diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Cardiovascular Risk* 5: 11 – 23; 1998.

Groop, L. C. Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes , Obesity and Metabolism* 1 (suppl. 1): S1 – S7; 1999.

Глава 13. Скорость жизни, метаболизм и свободные радикалы

Pearl, R. *The Rate of Living* . Knopf,New York, 1928.

Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 11: 298 – 300; 1956.

Птицы, скорость метаболизма и образование свободных радикалов

Austad, S. N. Birds as models of aging in biomedical research. *ILAR Journal* 38: 137 – 141; 1998.

Barja, G. Mitochondrial free radical production and aging in mammals and birds. *Annals of the New York Academy of Sciences* 854: 224 – 238; 1998.

Свободные радикалы, устойчивость к стрессу и старение

Honda, Y. and Honda, S. The daf-2 gene network for longevity regulates oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase gene expression in *Caenorhabditis elegans* . *FASEB Journal* 13: 1385 – 1393; 1999.

Barsyte, D., Lovejoy, D. A. and Lithgow, G. J. Longevity and heavy-metal resistance in daf-2 and age-1 long-lived mutants of *Caenorhabditis elegans* . *FASEB Journal* 15: 627 – 634; 2001.

Orr, W. C. and Sohal, R. S. Extension of lifespan by overexpression of

superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster* . *Science* 263: 1128 – 1130; 1994.

Gray, M. D., Shen, J. C., Kamath-Loeb, A. S., Blank, A., Sopher, B. L., Martin, G. M., Oshima, J. and Loeb, L. A. The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nature Genetics* 17: 100 – 103; 1997.

Kapahi, P., Boulton, M. E. and Kirkwood, T. B. Positive correlation between mammalian lifespan and cellular resistance to stress. *Free Radical Biology and Medicine* 26: 495 – 500; 1999.

Ограничение потребление калорий

Sohal, R. S. and Weindruch, R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. *Science* 273: 59 – 63; 1996.

Kayo, T., Allison, D., Weindruch, R. and Prolla, T. A. Influences of aging and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98: 5093 – 5098; 2001.

Митохондриальная история старения

Harman, D. The biological clock: the mitochondria? *Journal of the American Geriatric Society* 20: 145 – 147; 1972.

Miquel, J. An update on the oxygen stress-mitochondria! Mutation theory of aging: genetic and evolutionary applications. *Experimental Gerontology* 33: 113 – 126; 1998.

Richter, C., Park, J. W. and Ames, B. N. Normal oxidativedamage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 85: 6465 – 6467;1988.

Beckman, K. B. and Ames, B. N. Endogenous oxidative damage of mitochondrial DNA. *Mutation Research* 424: 51 – 58; 1999.

Kirkwood, T. B. and Kowald, A. A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. 316: 209 – 236; 1996.

Предел Хейфлика и теломераза

Hayflick, L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research* 37: 614 – 636; 1965.

Harley, C. B., Futcher, A. B. and Greider, C. W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 345: 458 – 460; 1990.

Bodnar, A. G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S. H., Chiu, C. P., Morin, G. B., Harley, C. B., Shay, J. W., Lichtsteiner, S. and Wright, W. E. Extension of lifespan by introduction telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349 – 352; 1998.

Goyns, M. H. and Lavery, W. L. Telomerase and mammalian ageing: a critical appraisal. *Mechanisms of Ageing and Development* 114: 69 – 77; 2000.

Митохондрии и дифференцировка клеток

von Wangenheim, K. H. and Peterson, H. P. Control of cell proliferation by progress in differentiation: clues to mechanisms of aging, cancer causation and therapy. *Journal of Theoretical Biology* 193: 663 – 678; 1998.

Kowald, A. and Kirkwood, T. B. L. Accumulation of defective mitochondria through delayed degradation of damaged organelles and its possible role in the ageing of postmitotic and dividing cells. *Journal of Theoretical Biology* 202: 145 – 160; 2000.

Митохондрии и пол

Allen, J. F. Separate sexes and the mitochondrial theory of ageing. *Journal of Theoretical Biology* 180: 135 – 140; 1996.

Birky, C. W. Jr. Uniparental inheritance of mitochondrial and chloroplast genes: mechanisms and evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 92: 11331 – 11338; 1995.

Cummins, J. Mitochondrial DNA in mammalian reproduction. *Revieus of Reproduction* 3: 172 – 182; 1998.

Sutovsky, P., Moreno, R. D., Ramalho-Santos, J., Dominko, T., Simerly, C. and Schatten, G. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature* 402: 371 – 372; 1999.

Глава 14. Инфекции и окислительный стресс

Pahl, H. and Baeuerle, P. Expression of influenza vims hemagglutinin activates transcription factor NF-kappa B. *Journal of Virology* 69: 1480 – 1484;1995.

Pahl, H. and Baeuerle, P. Activation of NF-kappa B by endoplasmic reticulum stress requires both Ca^{2+} and reactive oxygen intermediates as messengers. *FEBS Letters* 392: 129 – 136; 1996.

Воспалительные процессы у стареющих макак резус

Kayo, T., Allison, D., Weindruch, R. and Prolla, T. A. Influences of aging and caloric restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98: 5093 – 5098; 2001.

Болезнь Альцгеймера

Selkoe, D. J. The origins of Alzheimer disease: A is for amyloid. *Journal of the American Medical Association* 283: 1615 – 1617; 2000.

Geula, C., Wu, C. K., Saroff, D., Lorenzo, A., Yuan, M. and Yankner, B. A. Aging renders the brain vulnerable to amyloid beta-protein neurotoxicity. *Nature Medicine* 4: 827 – 831; 1998.

Schweers, O., Mandelkow, E. M., Biernat, J. and Mandelkow, E. Oxidation of cysteine-322 in the repeat domain of microtubule-associated protein tau controls the in vitro assembly of paired helical filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 92: 8463 – 8467; 1995.

Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R. G., et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's

Disease Cooperative Study. *New England Journal of Medicine* 336: 1216 – 1222; 1997.

Синдром Дауна и болезнь Альцгеймера

Nunomura, A., Perry, G., Pappolla, M. A., Friedland, R. P., Hirai, K., Chiba, S. and Smith, M. A. Neuronal oxidative stress precedes amyloid-beta deposition in Down syndrome. *Journal Neuropathology and Experimental Neurology* 59: 1011 – 1017; 2000.

Вирус простого герпеса и болезнь Альцгеймера

Itzhaki, R. F., Lin, W. R., Shang, D., Wilcock, G. K, Faragher, B. and Jamieson, G. A. Herpes simplex vims type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 349: 241 – 244; 1997.

Воспаление и болезнь Альцгеймера

McGeer, E. G. and McGeer, P. L. The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology* 33: 371 – 378; 1998.

Smith, M. A., Rottkamp, C. A., Nunomura, A., Raina, A. K. and Perry, G. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1502: 139 – 144; 2000.

Mattson, M. P. and Camandola, S. NFKB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Journal of Clinical Investigation* 107: 247 – 254; 2001.

Табачный дым

Kodama, M., Kaneko, M., Aida, M., Inoue, F., Nakayama, T. and Akimoto, H. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implication in human cancer. *Anticancer Research* 17: 433 – 437; 1997.

Lane, J. D., Opara, E. C., Rose, J. E. and Behm F. Quitting smoking raises whole blood glutathione. *Physiology and Behaviour* 60: 1379 – 1381; 1996.

Диабет, гликирование и гены **age**

Brownlee, M. Negative consequences of glycation. *Metabolism* 49 (suppl.): 9 – 13; 2000.

Воспаление и атеросклероз

Becker, A. E., de Boer, O. J. and van Der Wal A. C. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annual Review of Medicine* 52: 289 – 297; 2001.

Окислительный стресс и воспаление при раке

Kovacic, P. and Jacintho, J. D. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Current Medical Chemistry* 8: 773 – 796; 2001.

Mercurio, F. and Manning, A. M. NFKB as a primary regulator of the stress response. *Oncogene* 18: 6163 – 6171; 1999.

Глава 15. Устойчивость к малярии

Greenwood, B. M. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet* ii: 380 – 382; 1968.

Clark, I. A., Al-Yaman, F. M., Cowden, W. B. and Rockett K. A.Does malarial tolerance, through nitric oxide, explain the low incidence of autoimmune disease in tropical Africa? *Lancet* 348: 1492 – 1494; 1996.

Enwere, G. C., Ota M. O. and Obaro S. K.The host response in malaria and depression of defence against tuberculosis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 93: 669 – 678; 1999.

Болезнь Альцгеймера в Нигерии

Hendrie, H. C., Ogunniyi, A., Hall, K. S., et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in two communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *Journal of the American Medical Association* 285: 739 – 747; 2001.

Farrer, L. A. Intercontinental epidemiology of Alzheimer disease. A global approach to bad gene hunting. *Journal of the American Medical Association* 285: 796 – 798; 2001.

Гемоксигеназа и подавление иммунитета

Taramelli, D., Recalcati, S., Basilico, N., Olliaro, P. and Cairo, G. Macrophage preconditioning with synthetic malaria pigment reduces cytokine production via heme iron-dependent oxidative stress. *Laboratory Investigation* 80: 1781 – 1788; 2000.

Soares, M. P., Lin, Y., Anrather, J., et al. Expression of home oxygenase-1 can determine cardiac xenograft survival. *Nature Medicine* 4: 1073 – 1077; 1998.

Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R. and Green, C. J. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 28: 1303 – 1312; 2000.

Гигиеническая гипотеза

Rook, G. A. and Stanford, J. L. Give us this day our daily germs. *Immunology Today* 19: 113 – 116; 1998.

«Хрупкое здоровье» долгожителей

Yashin, A. I., De Benedictis, G., Vaupel, J. W., et al. Genes and longevity:

lessons from studies of centenarians. *Journal of Gerontology* 55 A: B319 – B328; 2000.

Варианты митохондриальных генов и старение

Tanaka, M., Gong, J. S., Zhang, J., Yoneda, M. and Yagi, K. Mitochondrial genotype associated with longevity. *Lancet* 351: 185 – 186; 1998.

Vandenbroucke, J. P. Maternal inheritance of longevity. *Lancet* 351: 1064; 1999.

Цитоплазматический перенос и клонирование

Bamtt, J. A., Brenner, C. A., Maker, H. E. and Cohen, J. Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. *Human Reproduction* 16: 513 – 516; 2001.

Allen J. F. and Allen C. A. A mitochondrial model for premature ageing of somatically cloned mammals. Hypothesis paper. *IUBMB Life* 48: 369 – 372; 1999.

Липидный состав митохондрий

Pamplona, R., Portero-Otin, M., Riba, D., Ruiz, C., Prat, J., Bellmunt, M. J. and Barja, G. Mitochondrial membrane peroxidizability index is inversely related to maximum life span in mammals. *Journal of Lipid Research* 39: 1989 – 1994; 1998.

Laganiere, S. and Yu, B. P. Modulation of membrane phospholipid fatty acid composition by age and food restruction. *Gerontology* 39: 7 – 18; 1993.

Митохондриальная медицина

Hagen, T., Ingersoll, R. T., Wehr, C. M., Lykkesfeldt, J., Vinarsky, V., Bartholomew, J. C., Song M. H. and Ames B. N. Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95: 9562 – 9566; 1998.

Hagen, T. M., Liv, J., Lykkesfeldt, J., Wehr, C. M., Ingersoll, R. T., Vinarsky, V., Bartholomew, J. C. and Ames, B. N. Feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99: 1870 – 1875; 2002.

Brierley, E. J., Johnson, M. A., James, O. F. and Turnbull, D. M. Effects of physical activity and age on mitochondrial function. *Quarterly Journal of Medicine* 89: 251 – 258; 1996.

Fosslien, E. Mitochondrial medicine – molecular pathology of defective oxidative phosphorylation. *Annals of Clinical Laboratory Science* 31: 25 – 67; 2001.

Словарь терминов

Альфа-токоферол – химическое название наиболее распространенной формы витамина Е.

Альфа-токоферол-радикал – слабо реакционно-способный радикал

частично окисленного витамина Е.

Амилоид – белковый фрагмент, обнаруживаемый в головном мозге при болезни Альцгеймера.

Аминокислоты – кирпичики, из которых состоят белки всех живых организмов; в составе белков встречается 20 основных типов аминокислот. Порядок аминокислот в белке определяется последовательностью соответствующей ДНК с помощью генетического кода.

Анаэробный – относящийся к организму, не использующему кислород для дыхания.

Аноксигенный фотосинтез – древняя форма фотосинтеза, при котором солнечный свет используется для расщепления сероводорода или солей железа (но не воды) без выделения кислорода.

Антиген – бактериальный белок или другое чужеродное вещество, распознаваемое антителами или клетками иммунной системы.

Антиоксидант – химическое вещество, препятствующее окислению других веществ, таких как белки, жиры или ДНК.

Антагонистическая плейотропия – теория, постулирующая наличие у одного и того же гена различного (антагонистического) эффекта.

Апоптоз – программируемая клеточная смерть в отличие от некроза – случайной или «насильственной» клеточной смерти.

Археи – представители одного из трех доменов жизни; два других – бактерии и эукариоты (ядерные клетки).

Аскорбиновая кислота – то же, что витамин С.

Аскорбиновый радикал – свободный радикал с низкой реакционной способностью, образующийся при частичном окислении витамина С.

АТФ (аденозинтрифосфат) – энергетическая «валюта» клетки, образующаяся при всех видах аэробного и анаэробного дыхания, а также при фотосинтезе.

Аутоиммунное заболевание – заболевание, при котором иммунная система по ошибке атакует не бактерии или чужеродные частицы, а компоненты собственного организма.

Бактериохлорофилл – форма хлорофилла у наиболее древних фотосинтезирующих бактерий, не производящих кислород.

«Бережливый генотип» – особая генетическая конфигурация, способствующая запасанию энергии в периоды изобилия.

Бинарное деление – способ деления бактериальных клеток, при котором содержимое клетки удваивается, а затем делится пополам с образованием двух дочерних клеток.

Биомаркер – биологическая молекула («отпечаток пальца»), создаваемая только определенными формами жизни.

Бляшки – патологические агрегаты белков и воспалительных клеток; старческие бляшки при болезни Альцгеймера в основном состоят из амилоида, клеток микроглии и поврежденных окончаний нервных клеток.

Брожение (ферментация) – форма анаэробного дыхания, использующаяся дрожжами и приводящая к образованию этилового спирта.

Вендобионты – первые крупные животные (до 1 м в диаметре), эволюционировавшие во время вендского периода около 570 млн лет назад; имели радиально симметричное строение и напоминали медуз.

Воспаление – неспецифическая защитная реакция организма на инфекцию или повреждение, характеризующаяся жаром, покраснением, отеком и болью; менее выраженная хроническая форма характерна практически для всех старческих заболеваний.

Воспалительная клетка – клетка, участвующая в развитии воспалительного процесса, например макрофаг или нейтрофил.

Воспалительный медиатор – химический сигнал, подаваемый воспалительной клеткой для привлечения и активации других воспалительных клеток из других отделов тела.

Восстановление – добавление электронов к молекуле; противоположность окислению.

Гамета – половая клетка с половинным (гаплоидным) набором хромосом.

Гаплоидный организм – организм с половиной нормального набора хромосом.

Гем – пигментная молекула, состоящая из иона железа, включенного в порфириновое кольцо; входит в состав многих белков, включая гемоглобин, цитохромоксидазу и каталазу.

Гемоглобин – гемсодержащий белок, содержащийся в эритроцитах и ответственный за транспорт кислорода.

Гемоксигеназа – важный индуцируемый стрессом белок, расщепляющий гем с выделением биологически активных продуктов: железа, монооксида углерода (сигнальная молекула) и билирубина.

Ген – единица содержащейся в ДНК информации, кодирующая один белок (или одну молекулу РНК).

Геном – полный набор генов организма.

Генотип – конкретный вариант гена или генов организма, на основании которого один организм можно отличить от другого на генетическом уровне.

Гидроксидезоксигуанозин (8-OHdG) – окисленное основание ДНК, образующееся в результате действия гидроксильных радикалов; обобщенный показатель активности свободных радикалов.

Гидроксильный радикал (OH^+) – активный кислородсодержащий радикал, мгновенно реагирующий с большинством биологических молекул.

Гликолиз – форма анаэробного дыхания, при котором глюкоза превращается в пируват с выделением небольшого количества энергии. В аэробных клетках этот процесс сопряжен с кислородным дыханием для получения большего количества энергии.

Глутатион – небольшая серосодержащая молекула с антиоксидантными свойствами, контролирующая состояние окисления клетки.

Горизонтальный (латеральный) перенос генов – обмен генами между особями в популяции в отличие от вертикальной передачи генов от родителей детям.

Групповой отбор – эволюционный отбор признаков, благоприятствующий развитию популяции, а не отдельного организма; в большинстве случаев оказывает сравнительно слабое селективное давление.

Двойной агент (теория) – теория о двоякой роли кислородных радикалов: в молодости они стимулируют воспалительный ответ, помогающий преодолеть инфекционное заболевание, а в старости утечка свободных радикалов из митохондрий активирует такой же воспалительный ответ (в данном случае необратимый), который приводит к хроническому воспалению.

Дигидроаскорбат – окисленная форма витамина С.

Диплоидный организм – организм, содержащий два эквивалентных набора хромосом.

Дифференцировка – специализация клеток для выполнения конкретной функции, такой как сокращение (мышечные клетки) или проведение электрического импульса (нейроны).

ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) – генетический материал клетки,

находящийся в форме двойной спирали; последовательность четырех «букв» (нуклеотидов) – A (аденин), T (тимин), C (цитозин) и G (гуанин) – кодирует порядок аминокислот в белках.

Докембрий – геологический период, составляющий 9/10 истории Земли; начался с момента образования Земли 4,6 млрд лет назад и закончился 543 млн лет назад (с началом кембрийского периода).

Доминантный ген – ген из пары эквивалентных генов (каждый унаследован от одного из родителей), действие которого оказывается сильнее более слабого (рецессивного) гена из пары.

Донор электронов (восстановитель) – молекула, склонная отдавать один или несколько электронов другим молекулам.

Дыхание – получение энергии за счет биохимических реакций.

Дыхательная цепь – цепь электронтранспортных белков, отвечающая за производство энергии митохондриями и бактериями.

Жирная кислота – молекула с гидрофильной «головкой» и длинным гидрофобным «хвостом»; компонент жиров, масел и мембранных липидов.

Зародышевая линия – клетки, ответственные за передачу генов следующему поколению.

Захоронение органического углерода – захоронение органической материи в виде угля, нефти или природного газа, а также едва различимых отложений углерода в горных породах, таких как песчаник.

«Земля-снежок» – глобальное оледенение.

Изотопы – варианты атома конкретного элемента с одним и тем же числом протонов (что означает их химическую эквивалентность), но с разным числом нейтронов (что объясняет их разную атомную массу).

Иммунодепрессант – вещество, снижающее реакцию иммунной системы на антиген.

Индивидуальный отбор – эволюционный отбор признаков, благоприятствующий отдельным особям, а не популяции в целом; самая важная форма естественного отбора.

Инсулин – гормон, способствующий поглощению клетками глюкозы из крови; стимулирует синтез белков, накопление жиров, увеличение массы тела и половое созревание.

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) – представитель группы близкородственных гормонов, оказывающих сильное влияние на многие физиологические процессы, включая половое созревание.

Ионизирующая радиация (ионизирующее излучение) – излучение, способное ионизировать вещество (создавать в нем электрический заряд).

Каменноугольный период – геологический период; примерно от 360 до 286 млн лет назад.

Карбонатные горные породы – известняковые горы, состоящие главным образом из карбонатов кальция и магния.

Кардиолипин – липид, в большом количестве содержащийся в мембранах митохондрий, особенно в физиологически активных тканях, таких как сердечная мышца.

Карнитин – молекулярный переносчик, ответственный за доставку жирных кислот в митохондрии для дыхания и выведение оттуда отработанных органических кислот.

Каталаза – фермент, отвечающий за расщепление пероксида водорода на воду и кислород.

Катализатор – молекула, ускоряющая химическую реакцию, но не подвергающаяся при этом химическим превращениям.

Кембрий – геологический период; примерно от 543 до 500 млн лет назад.

Кембрийский взрыв – внезапное возникновение множества видов сложных живых существ в начале кембрийского периода (543 млн лет назад).

Кислород-выделяющий комплекс – фермент аппарата фотосинтеза, использующийся для экстрагирования электронов и протонов из воды и выделяющий кислород в качестве побочного продукта.

Кислородная интоксикация – токсичный эффект от дыхания кислородом в высокой концентрации, связанный с образованием кислородных радикалов.

Конечный продукт гликирования (AGE) – напоминающее карамель вещество, образующееся при взаимодействии белка с глюкозой и кислородом.

Конъюгация – бактериальный эквивалент полового процесса, при котором бактерии обмениваются генами (обычно содержащимися на небольших кольцевых молекулах ДНК, называемых плазмидами).

Кофактор – молекула, необходимая для правильного функционирования фермента.

Лигнин – структурный полимер древесных растений, обеспечивающий их гибкость и прочность.

Матричная (информационная) РНК – рибонуклеиновая кислота, кодирующая белок. Последовательность оснований в матричной РНК соответствует последовательности ДНК, на основе которой она синтезируется. Используется для синтеза белка на рибосомах на основе инструкций, записанных в ДНК.

Мейоз – тип клеточного деления, приводящий к образованию половых клеток (гамет) с единственным набором хромосом в отличие от двух наборов хромосом у диплоидных родителей.

Металлотионеин – серосодержащий белок, защищающий от физического стресса, такого как излучение или кислородная интоксикация.

Микроглия – воспалительные клетки головного мозга.

Миоглобин – родственный гемоглобину кислород-связывающий белок, имеющий гемовую группу; содержится в мышечных клетках млекопитающих.

Митоз – тип клеточного деления эукариотических клеток, при котором хромосомы удваиваются, а затем разделяются с образованием двух дочерних клеток, генетически идентичных родительской клетке.

Митохондриальная ДНК – генетический материал митохондрий; по структуре и последовательности напоминает бактериальную ДНК.

Митохондриальная СОД – марганецсодержащая супероксиддисмутаза, содержащаяся в митохондриях эукариот и во многих бактериях.

Митохондриальная теория старения – теория, утверждающая, что причина старения заключается в повреждении митохондриальной ДНК свободными радикалами, выделяющимися из находящихся поблизости белков дыхательной цепи.

Митохондрии – « электростанции» эукариотической клетки, в которых происходит процесс кислородного дыхания; произошли от симбиотических пурпурных бактерий и сохранили некоторые признаки бактерий.

Молекулярные часы – метод датирования эволюционных событий по скорости расхождения последовательностей эквивалентных генов в организмах разных видов.

«Мусорная» ДНК – некодирующая ДНК без определенной функции; содержит подвижные элементы, вставки вирусной ДНК и остатки ранее функциональных генов.

Мутация – изменение кодирующей последовательности гена, передающееся следующему поколению.

Насыщенные жиры – жиры из насыщенных жирных кислот (не имеющих двойных связей между атомами углерода).

Нейрофибриллярный клубок – патологическое образование при болезни Альцгеймера, состоящее из окисленного белка тау.

Нейтрофил – воспалительная клетка, захватывающая и расщепляющая бактерии и другие чужеродные частицы; эти клетки часто называют «пехотинцами» иммунной системы из-за их многочисленности и отсутствия специализации.

Ненасыщенные жиры – жиры, состоящие из ненасыщенных жирных кислот (имеющих одну или несколько двойных связей между атомами углерода).

Нечувствительность к инсулину – генетическая или приобретенная сопротивляемость действию инсулина.

Низкокалорийная диета – сбалансированное питание, благоприятно сказывающееся на продолжительности жизни и здоровье животных, при котором потребление калорий снижено на 30 – 40% по сравнению с неконтролируемым пищевым рационом.

«Нокаутные» мыши – генетически измененные мыши с мутациями определенных генов, в результате которых продукты данных генов не синтезируются.

Одноразовая сома (теория) – теория, утверждающая, что старение является результатом компромисса в распределении ресурсов, направляемых на воспроизведение и на поддержание сохранности организма.

Окисление – передача электронов другой молекуле (окислителю); противоположный процесс – восстановление.

Окислительное повреждение – повреждение биологических молекул в результате окисления.

Окислительный стресс – сдвиг химического равновесия в клетке в сторону усиления окисления в результате нарушения равновесия между скоростью образования кислородных радикалов и скоростью их устранения антиоксидантами.

Оксигенный фотосинтез – форма фотосинтеза, использующая энергию света для расщепления воды; в качестве побочного продукта процесса выделяется кислород.

Оксид азота (NO) – газообразная сигнальная молекула, оказывающая значительное физиологическое действие на состояние кровеносных сосудов, иммунную и нервную системы и половую функцию.

Оперон – генетическая единица бактериальной хромосомы, состоящая из нескольких генов со связанными функциями, которые вместе транскрибируются и экспрессируются.

Органелла – специализированный орган клетки, такой как митохондрия или хлоропласт.

Органический углерод – углерод в составе биологических молекул, таких как углеводы, жиры или нуклеиновые кислоты, а также углерод в материи биологического происхождения, например в угле, нефти и природном газе.

Пермский период – геологический период; около 286 – 245 млн лет назад.

Пероксид водорода (H_2O_2) – неустойчивое химическое соединение, промежуточный продукт в реакциях превращения кислорода в воду и обратно; активно взаимодействует с железом по реакции Фентона.

Пероксиредоксины – группа серосодержащих антиоксидантных ферментов, расщепляющих пероксид водорода с образованием воды с помощью тиоредоксина в качестве донора электронов.

Пирит железа («золото дураков»; FeS_2) – соединение, образующееся в реакции между сероводородом (выделяемым вулканами или бактериями) и растворенным железом.

Плейотропия – множественность эффектов.

Покровные карбонаты – толстые слои известняка, покрывающие отложения ледникового происхождения и сформировавшиеся сразу после окончания глобальных оледенений.

Полиморфизм одного нуклеотида (SNP) – вариации отдельных нуклеотидов последовательности ДНК у разных индивидов, создающие слабо различающиеся версии одних и тех же генов.

Полиморфные аллели – различные версии одного и того же гена, встречающиеся в популяции.

Полосатые железные горы – горы, образованные минералами железа (такими как гематит и магнетит), чередующимися с отложениями кварца или кремния.

Последний универсальный общий предок (LUCA) –последний общий предок всех форм жизни на Земле, включая бактерий, архей и эукариот.

Прокариот – безъядерная клетка, например клетка бактерии.

Прооксидант – молекула, которая способствует окислению других молекул и по своему действию противоположна антиоксиданту.

Радиационная интоксикация – токсичное действие излучения, в значительной степени связанное с активностью свободных радикалов.

Рекомбинация – вероятностный механизм обмена аллелями одного и того же гена между хромосомами, в результате которого на хромосомах создаются новые сочетания аллелей.

Рибосома – аппарат синтеза белка, существующий во всех клетках.

Рибосомная РНК – рибонуклеиновая кислота в составе рибосом; сравнение рибосомных РНК организмов разных видов позволило построить эволюционное дерево жизни.

РНК (рибонуклеиновая кислота) – однонитевая молекула нуклеиновой кислоты; существует несколько типов РНК (матричная, рибосомная, транспортная).

Рубиско (рибулозо-1,5-бисфосфат-карбоксилаза-оксигеназа) – фермент аппарата фотосинтеза, связывающий диоксид углерода и встраивающий его в молекулы углеводородов; также может связывать кислород, обеспечивая фотодыхание.

Свободнорадикальная теория старения – теория, утверждающая, что основной причиной старения является постоянное выделение свободных радикалов кислорода при дыхании.

Свободный радикал – атом или молекула с неспаренным электроном. В данной книге термин в основном используется для обозначения реакционноспособных форм кислорода, таких как супероксидные и гидроксильные радикалы.

Селективное давление – вероятность удаления негативных признаков из популяции под действием естественного отбора. Признаки, угрожающие воспроизведению особей, не удерживаются в популяции; незначительные негативные признаки могут сохраняться из-за скрытых преимуществ.

Симбиоз –тесное взаимодействие между двумя организмами, в результате которого каждый партнер получает определенные преимущества.

Синглетный кислород – реакционно-способная форма молекулярного кислорода, в котором изменено направление спина одного электрона, в

результате чего этот электрон занимает орбиталь с более высоким уровнем энергии.

Синтаза оксида азота (NO-синтаза) – общее название нескольких ферментов, катализирующих реакцию образования оксида азота.

Скорость жизни (теория) – теория, утверждающая, что продолжительность жизни зависит от скорости метаболизма.

Скорость метаболизма – скорость потребления организмом кислорода в покое (базовая скорость метаболизма) или при нагрузке.

Соматическая клетка – клетка тела, в отличие от клетки зародышевой линии (половой клетки).

Соматическая мутация (теория) – теория, утверждающая, что причина старения заключается в накоплении мутаций в ДНК соматических клеток.

Стволовые клетки – неспециализированные клетки-предшественники, делящиеся путем митоза и пополняющие популяции специализированных (дифференцированных) клеток.

Стрессовая реакция – синхронизированное производство стрессовых белков, координирующих сопротивление физическому стрессу или его возобновлению; эффект длится несколько дней или дольше.

Стрессовый (индуцируемый стрессом) белок – белок, синтезируемый в ответ на физический стресс (излучение, повышение температуры, инфекция) и противодействующий ему.

Сульфатредуцирующие бактерии – анаэробные бактерии, извлекающие энергию из органических соединений, используя в качестве акцептора электронов сульфат вместо кислорода; побочным продуктом их дыхания является не вода, а сероводород.

Супероксиддисмутаза (СОД) – антиоксидантный фермент, превращающий супероксидные радикалы в кислород и пероксид водорода.

Супероксидный радикал (O_2^{-+}) – умеренно активный свободный радикал кислорода, выступающий в роли донора электронов: отдавая один электрон, он превращается в молекулярный кислород.

Тау-белок – белок, поддерживающий структуру и функции микротрубочек нейронов; патологическое окисление и фосфорилирование белка наблюдаются при болезни Альцгеймера.

Теломераза – фермент, достраивающий теломерные последовательности хромосом, что препятствует «разлохмачиванию» концевых фрагментов хромосом и потере кодирующих участков при репликации; перманентная активация гена теломеразы обеспечивает «бессмертие» клеткам в клеточной культуре.

Теломерная последовательность – некодирующий концевой участок хромосомы эукариот, предотвращающий потерю кодирующих участков при репликации ДНК.

Тиол (-SH группа) – серосодержащая группа, например в молекуле аминокислоты цистеина; важный молекулярный переключатель во многих транскрипционных факторах, реагирующий на окислительное состояние клетки.

Тиоредоксин – маленький серосодержащий белок, отдающий электроны для регенерации антиоксидантных ферментов, таких как пероксиредоксины.

Трансгенный организм – организм, в котором с помощью генно-инженерных методов заменены или изменены один или несколько генов.

Транскрипция – копирование генетического кода из молекулы ДНК в молекулу матричной РНК, на основе которой далее в процессе трансляции синтезируется белок.

Трансляция – синтез белка на основе последовательности матричной

РНК.

Углеродные подписи – отклонения от стандартного соотношения изотопов углерода в горных породах, свидетельствующие о протекании биологических процессов.

Ультрафиолетовое излучение – электромагнитное излучение с длиной волны менее 400 нм.

Устойчивость к малярии – отсутствие реакции на заражение малярийным паразитом (отсутствие или смягчение симптомов заболевания).

Устьице – по́ра на поверхности листа, через которую происходит газообмен между воздухом и растительными тканями.

Утечка свободных радикалов – выход свободных радикалов кислорода из митохондрий в процессе дыхания.

Фактор некроза опухоли – важный воспалительный белок, привлекающий и активирующий воспалительные клетки; исходно идентифицирован в связи с токсичным влиянием на опухолевые клетки.

Фанерозой – «современный» геологический период, характеризующийся появлением растений, животных и грибов, протяженностью от кембрийского взрыва 543 млн лет назад до наших дней.

Фентона реакция – реакция железа с пероксидом водорода, приводящая к образованию гидроксильных радикалов.

Ферритин – внутриклеточный белковый комплекс, связывающий железо.

Фибробласт – клетка соединительной ткани, содержащаяся в коже и других органах; играет важную роль в заживлении ран.

Фотодыхание – сложная серия световых биохимических реакций, приводящая к остановке роста растений. Процесс идет параллельно с кислородным дыханием и сопровождается поглощением кислорода и выделением углекислого газа, но без производства энергии; возможно, защищает растения от кислородной интоксикации.

Фотон – электромагнитная частица с волновыми свойствами и определенным уровнем энергии.

Фотосинтез – синтез углеводов и других органических молекул из диоксида углерода и воды с помощью энергии солнечного света.

Хейфлика предел – максимальное число делений для каждого типа соматических клеток.

Хлоропласт – содержащая хлорофилл специализированная внутриклеточная органелла растений и водорослей, в которой происходит фотосинтез. Хлоропласты произошли от цианобактерий.

Хлорофилл – растительный пигмент, захватывающий энергию солнечного света и превращающий ее в химическую энергию в процессе фотосинтеза

Хромосома – нить ДНК, содержащая некоторое количество генов и обернутая вокруг белкового каркаса.

Цианобактерии – сине-зеленые фотосинтезирующие бактерии (прежнее название – сине-зеленые водоросли), которые на протяжении длительного времени были основными производителями кислорода на планете.

Цитозоль – жидкая составляющая цитоплазмы.

Цитозольная СОД – железо-цинковая супероксиддисмутаза, содержащаяся в цитозоле эукариотических клеток.

Цитоплазма – часть внутриклеточного содержимого (за исключением ядра), состоящая из жидкого цитозоля и мембранных структур, таких как митохондрии.

Цитохромоксидаза – важнейший фермент в механизме кислородного

дыхания, который получает электроны и протоны (атомы водорода) из жиров или сахаров и соединяет их с кислородом с образованием воды.

Эдиакарская фауна – ископаемые примитивные животные вендского периода (около 570 млн лет назад), впервые обнаруженные в Эдиакарских холмах в Австралии.

Экспрессия гена – производство закодированного геном белка или РНК.

Электромагнитное излучение – спектр частиц с волновой функцией с определенным уровнем энергии (зависимым от длины волны), включающий в себя видимый свет, ультрафиолетовое, инфракрасное излучение и др.

Эпителиальные клетки – покровные клетки на внешней или внутренней поверхности тела или органа.

Эукариот – организм, клетки которого содержат «истинное» ядро; один из трех доменов жизни; к эукариотам относятся животные, растения, грибы, водоросли и простейшие.

Ядерный фактор каппа B (NFκB) – важный транскрипционный фактор, стимулирующий экспрессию генов воспалительных и антиоксидантных молекул.

Ядро – регуляторный центр эукариотической клетки, содержащий генетический материал (ДНК) в комплексе с белками и отделенный от остальной части клетки двойной мембраной.