

4

Краткий обзор основных этапов эволюции механизмов биологической адаптации на генетическом уровне

В. А. АНИСИМОВ

В статье рассматриваются механизмы эволюции живой природы, действовавшие на различных ее этапах, включая предбиологическую эволюцию. Особый акцент сделан на обсуждении общих принципов, характерных для всех этапов. Проводятся аналогии между механизмами биологической и технологической эволюции.

Ключевые слова: происхождение жизни, предбиологическая эволюция, механизмы и принципы эволюции живых систем.

В настоящее время нам известна лишь одна планета с относительно хорошо исследованной историей эволюции ее биосферы, начиная с уровня простых одноклеточных организмов. Тем не менее в данной статье мы попытаемся увидеть за длинной чередой различных эволюционных событий некие закономерности, которые, по-видимому, носят достаточно общий и, возможно, даже фундаментальный характер. Выявленные указанные общие закономерности могут не только способствовать лучшему пониманию логики событий прошлого, но и стать некими ориентирами для наших попыток заглянуть в будущее.

Предполагаемые этапы предбиологической эволюции, приведшие к появлению жизни

Все следы геологической летописи на нашей планете, которые мы изучили к настоящему времени, свидетельствуют о том, что, несмотря на некоторые периоды застоя, в глобальном масштабе времени земная жизнь развивалась от простого к сложному, от меньшего к большему разнообразию биоты. На каждом этапе эволюции, которые мы выделяем, новые свойства живых систем возникали на основе тесного взаимодействия более простых систем, появившихся на предыдущем уровне, и увеличения степени их разнообразия. Можно предположить, что и на самых ранних этапах, следы которых до нас не дошли, эволюция происходила на тех же универсальных принципах. Это подтверждается и работами последних лет, су-

щественно продвинувшими наше понимание возможных путей появления жизни во Вселенной.

Живая материя строится по блочному принципу. Основными «кирпичиками жизни» на самом нижнем уровне иерархии являются аминокислоты и нуклеотиды. Это достаточно простые органические молекулы, содержащие от десяти до тридцати с лишним атомов углерода, кислорода, азота, фосфора, серы, селена и водорода. Все эти химические элементы, за исключением селена, широко распространены во Вселенной. Абиогенный синтез простых аминокислот известен достаточно давно, еще с середины XX в. (Miller 1953), но аналогичный синтез нуклеотидов в реалистичных условиях с хорошим выходом реакции ученым долгое время осуществить не удавалось. Однако буквально в последнее десятилетие и эту проблему удалось решить (Powner *et al.* 2009; 2010). Далее элементы синтезированного органического вещества, в первую очередь нуклеотиды и другие родственные им по структуре молекулы, предположительно начали активно взаимодействовать друг с другом либо в порах минералов, либо внутри простейших праобразов современных клеток, в мельчайших капельках воды, окруженных слоем липидов, – липосомах. Указанные реакции можно уподобить перебору природой всевозможных сочетаний исходных «кирпичиков», причем те сочетания, которые обладали хотя бы минимальными каталитическими свойствами, способными поддерживать как собственный синтез, так и синтез некоторых других своих соседей по минеральной ячейке или липосоме, имели больше шансов сохраниться в составе соответствующей «проживающей» там «команды».

Есть основания полагать, что определенные жесткие условия, ограничивающие возможный состав первых органических молекул, задавались и внешними факторами. Например, известно, что все четыре азотистых основания, входящие в состав нуклеотидов, обладают повышенной устойчивостью к ультрафиолету. Время от времени границы между порами разрушались (или, в случае липосом, соседние капельки сливались в одну) и более успешные в плане выживаемости группы молекул постепенно захватывали новые ареалы, нередко оставляя себе при этом «на постоянное жительство» и наиболее удачные молекулы из «захваченных территорий». Таким образом мог постепенно сформироваться условный «мир коферментов», в котором благодаря сложившимся каталитическим цепочкам обратной связи поддерживалось устойчивое равновесие и самовоспроизведение молекулярных комплексов, по своей сложности соответствующих комбинации нескольких органических молекул более низкого уровня (Sharov 2016; Caetano-Anollés *et al.* 2013). Возможно, играющие и по сей день важнейшую роль в жизнедеятельности любой клетки такие коферменты, как КоА (коэнзим А), НАД (никотинамидадениндинуклеотид), ФАД (флавинадениндинуклеотид), SAM (S-аденозинметионин) и т. д. появились уже на самых первых шагах эволюции. Это подтверждается еще и тем,

что в их состав, как правило, входят соединенные различными способами похожие на нуклеотиды (или их составные части) молекулы и аминокислоты. Например, в состав КоА входит один нуклеотид и одна аминокислота, в состав НАД – два нуклеотида, в состав SAM – одна аминокислота и один нуклеозид, то есть нуклеотид без фосфата, и т. д. Кроме коферментов на начальных этапах эволюции могли играть существенную роль и так называемые олигомеры, состоящие из нескольких последовательно соединенных между собой в цепочку простых молекул небольшого размера. В качестве примеров можно привести составляющие основу любой клеточной мембраны углеводородные хвосты липидов, полифосфаты, встречающиеся в клеточных стенках и мембранах некоторых бактерий олигомеры глицеринтейхоевых и бета-оксимасляных кислот. Наконец, скорее всего, уже практически на заре жизни должны были существовать короткие цепочки нуклеотидов и аминокислот, соединенных между собой в случайном порядке. Именно они и стали впоследствии тем зародышем, который на следующих этапах «выстрелил», позволив перейти на очередной, качественно иной этап эволюции, приведший в итоге к появлению у организмов дискретной памяти, способности к высокоточной репликации и кодируемому синтезу белков. Данный этап часто обозначают еще термином «мир РНК», хотя это, на взгляд автора, не совсем точно, так как активными его участниками были, скорее всего, также и жирные кислоты (липиды), и аминокислоты (включая состоящие из них мини-пептиды), и кофакторы (опять же включая неорганические, такие как ионы металлов, фрагменты природных минералов и т. д.).

Для того чтобы преимущества кодирования информации с помощью РНК могли проявиться, нужен механизм, который увеличивал бы длину исходно абиогенно синтезируемых цепочек (в более или менее реалистичных условиях – не более пары десятков звеньев) хотя бы в несколько раз. Каков может быть механизм подобного увеличения? Известно, что если две цепочки РНК соединены и свернуты в спираль, то их время жизни существенно возрастает по сравнению со случаем, когда они «живут» по отдельности. Благодаря этому простому факту из непрерывно генерируемых цепочек РНК со случайной последовательностью нуклеотидов отбором будут сохраняться преимущественно те варианты, которые взаимно комплементарны и, соответственно, имеют гораздо большее время существования до деградации. Более того, удержание взаимно комплементарных РНК рядом друг с другом существенно повышает вероятность сценария, при котором после того, как нити разойдутся (это может быть инициировано, например, повышением температуры окружающей среды), они могут быть объединены в одну длинную РНК с последующим «налипанием» на нее новых комплементарных фрагментов. «Сшивка» (лигирование) фрагментов РНК может, в свою очередь, также производиться РНК-рибозимом длиной порядка 40–50 нуклеотидов (а в заполненных водой

микроростях льда даже и более короткими цепочками с длиной порядка 30 нуклеотидов). Чем эффективнее рибозим осуществляет лигирование, тем длиннее могут быть в итоге результирующие цепочки РНК, а это, в свою очередь, позволяет и дальше повышать КПД катализируемых ими реакций, включая и «сшивку» фрагментов в длинные цепочки. Таким образом реализуется положительная обратная связь и получившийся в итоге автокаталитический процесс и конкуренция за ресурсы очень быстро приводят к появлению цепочек РНК, осуществляющих эффективное лигирование (Tkachenko, Maslov 2015; Lincoln, Joyce 2009). Как только это произойдет, от данной точки до мира РНК в его более или менее общепринятом понимании, можно сказать, рукой подать. Принято считать, что на этой фазе эволюции существовало множество РНК-рибозимов, которые могли катализировать большое количество необходимых для поддержания системы в функциональном состоянии реакций. В соответствии с этой точкой зрения белки появились на эволюционной сцене сравнительно поздно, лишь после того, как сформировался костяк современной фабрики по их производству – рибосомы.

Однако есть и альтернативный взгляд на роль аминокислот и пептидных цепочек уже на самых ранних этапах эволюции. Как подметили еще в 1974 г. К. Картер и Дж. Краут (Carter, Kraut 1974), по-видимому, древнейшая укладка белков, характерная для наиболее архаичных протеинов рибосомы (бета-шпилька), практически идеально ложится в одну из двух борозд, образуемых свернутой в спираль двойной нитью РНК (так называемый малый желобок). При этом на один нуклеотид приходится две аминокислоты. Структура дополнительно стабилизируется водородной связью между атомом кислорода группы ОН рибозы и кислородом в карбоксильной группе аминокислоты. Таким образом, уже на самых ранних этапах эволюции, еще до появления рибосомы, по чисто механическим причинам могли сложиться условия для самопроизвольной конденсации конкретно «амино-», а не каких-либо других из многочисленных видов кислот на простейших структурах РНК типа «шпилька», состоящих всего лишь из нескольких десятков нуклеотидов и являвшихся, скорее всего, «предками» современных транспортных РНК (далее – тРНК). Можно предположить, что уже на этом этапе белки выиграли «конкурсный отбор», придирчиво осуществляемый первыми примитивными молекулами РНК! При таком подходе получается, что первые простейшие РНК катализировали формирование первых простых белков, а те, в свою очередь, как и сегодня (хотя, конечно, и с использованием гораздо более примитивных механизмов), катализировали формирование новых цепочек РНК. Итак, снова налицо положительная обратная связь!

В настоящее время на фоне возрастающей у ряда исследователей неудовлетворенности классической теорией мира РНК вновь возродился интерес к уже изрядно подзабытой идее Картера и Краута. Более того, уче-

ные нашли ее новые независимые подтверждения. Они основаны на исследовании древнейшего семейства белков, так называемых аминоктил-тРНК-синтетаз. Так называются протеины, активирующие аминокислоты и прикрепляющие их к тРНК. При этом они обвиваются вокруг стебля РНК как раз по бороздкам ее спирали, что и предполагает модель Картера и Краута для первых появившихся на ранних этапах эволюции мини-пептидов. Более того, как было показано, формирование протеина, ставшего предком всех современных аминоктил-тРНК-синтетаз, могло начаться с его небольшого фрагмента длиной всего в 23 аминокислотных остатка (и комплементарного ему фрагмента такой же длины в параллельной нити), который уже обладал способностью связывать основную универсальную молекулу всех современных клеток, являющуюся переносчиком свободной энергии, о которой будет более подробно рассказано дальше, – АТФ (Carter 2015). Как было показано автором указанной статьи, постепенное усложнение этого исходного небольшого пептида позволяет все лучше и лучше катализировать прикрепление к тРНК активированных с помощью АТФ аминокислот. Таким образом выполняется обязательное условие для принципиальной возможности постепенной эволюции системы в сторону увеличения эффективности – на каждом промежуточном этапе изменения в ней должны улучшать ее функционирование. Так как для укладки бета-шпильки в желобок РНК необходимо, чтобы выполнялся ряд условий (чередование полярных и неполярных аминокислот, ориентация аминокислот с длинными боковыми цепями только в направлении от желобка и т. д.), то уже на этом этапе мог происходить отбор подходящих аминокислот и могли закладываться основы будущего генетического кода, который способствовал бы взаимной стабилизации как коротких цепочек РНК, так и небольших пептидов на основе их взаимного стереохимического соответствия. При этом при полимеризации РНК в качестве своеобразной «стройплощадки» могли использоваться мини-протеины, которые, в свою очередь, собирались на основе свернутых в виде шпилек мини-РНК. Также примечательно, что до сих пор при полимеризации как протеинов, так и ДНК/РНК применяется активация очередного фрагмента достраиваемой цепи при помощи нуклеозидтрифосфатов. Данный факт является серьезным аргументом в пользу первичности фосфоэфирной связи в качестве главного конечного поставщика энергии для самых ранних биохимических реакций.

Так или иначе, но первый этап становления жизни, по-видимому, закончился формированием поддерживающих друг друга химических циклов с обратной связью, в которых самовоспроизводились небольшие молекулы РНК (ближе всего к ним в современной биологической «кухне», по-видимому, тРНК), состоящие из нескольких десятков аминокислотных остатков пептиды, липидные цепочки, некоторые органические коферменты и т. д. Скорее всего, уже на этом этапе важную стабилизирующую

роль играли также ионы некоторых металлов (магния, калия, натрия, кальция, кобальта, цинка, железа, молибдена) и другие неорганические кофакторы. Первичным источником энергии для указанных циклов мог быть ультрафиолет (Mulkidjanian 2009; Kritosky *et al.* 2007) и/или разность степеней окисленности среды на дне водоемов с геотермальными источниками и поднимающимися там же из глубин мантии газами и горячей водой, обладающими благодаря содержащимся в них примесям ощутимым восстановительным потенциалом (Wächtershäuser 2006). Для временного хранения энергии использовались, по-видимому, АТФ и, возможно, полифосфаты. Завершился данный этап появлением полноценной универсальной наномашинки для производства белков – рибосомы. Вслед за этим мы наблюдаем взрыв разнообразия самих белков, которые природа теперь смогла быстро доводить до совершенства своим универсальным методом проб и ошибок.

Генетические механизмы эволюции на клеточном уровне

Следующим логичным шагом природы стало появление клетки, ставшей на многие сотни миллионов лет основной «рабочей лошадкой» и одновременно универсальной единицей эволюции. Если исходить из гипотезы «прописки» РНК-мира в липосомах, то переход от него к уровню организации материи в форме бактериальной клетки выглядит наиболее естественно и, по-видимому, может быть описан в рамках постепенного усложнения внутренности липосомы, поэтапного совершенствования ее липидного слоя и навешивания на него «дополнительного оборудования», состоящего из белков, что в конце концов и превратило его в подобие современной клеточной мембраны. Если же исходить из того, что изначально мир РНК располагался в порах породы, образованной горячими (или не очень) источниками, то необходимо придумать какой-то механизм его переселения в клетки. Насколько известно автору, такого конкретного механизма никто из исследователей пока не рассматривал, но общая идея, по-видимому, может заключаться в следующем: микрокапсулы породы вместе с живущими в их порах РНК-сообществами периодически отламывались от дна и оказывались целиком окруженными водой, что заставляло их адаптироваться к новым условиям.

С физико-химической точки зрения бактериальная клетка представляет собой очень сложную самообновляющуюся и периодически самовоспроизводящуюся систему. Для того чтобы поддерживать свою высокоупорядоченную в пространстве и времени структуру, она использует источники свободной энергии, поступающие в нее из внешней среды. По большому счету это в основном все те же два источника, которые уже упоминались в предыдущем разделе, – солнечный свет и энергия окислительно-восстановительных реакций между различными органическими и

неорганическими веществами, причем причины появления неравновесных внешних условий во втором случае могут быть достаточно экзотичными, например распад ядер урана (Chivian *et al.* 2008). Детальное описание процессов, позволяющих клетке реализовывать свои сохраняющие реакции, выходит за рамки данной статьи, для интересующихся можно посоветовать второй том фундаментального трехтомника А. В. Пиневича (2007). Здесь же мы попытаемся понять, как устроена бактериальная клетка на системно-информационном уровне описания и на каких принципах реализовано циркулирование в ней потоков энергии. Таким образом, мы будем ориентироваться в первую очередь на «кибернетическое» определение жизни, предложенное в свое время известным отечественным математиком А. А. Ляпуновым: жизнь – это высокоустойчивое состояние вещества, использующее для выработки сохраняющих реакций информацию, кодируемую состояниями отдельных молекул (Ляпунов 1962).

«Мозгом» клетки является кольцевая (гораздо реже – линейная) ДНК, которая анализирует сигналы о состоянии внутренней и внешней среды и в зависимости от них в свою очередь посылает управляющие сигналы. Сигналы о состоянии среды на физическом уровне могут представлять собой как белки, так и небольшие органические молекулы. Выходной сигнал – это всегда некий белок (хотя обратное и неверно, далеко не каждый синтезируемый клеткой белок является сигналом в ее контуре управления). Пожалуй, самый простой способ управления активностью генов, появившийся, судя по всему, уже на начальных этапах эволюции, заключается в использовании рибопереключателей (Serganov, Nudler 2013). Принцип действия последних основан на способности определенных участков РНК связываться с небольшими органическими молекулами (например, некоторыми аминокислотами и нуклеиновыми основаниями), меняя при этом свою вторичную структуру, что позволяет останавливать в случае необходимости экспрессию ненужных, а то и просто вредных в конкретных ситуациях белков. Более совершенный способ управления заключается в блокировании возможности синтеза белков (или, наоборот, его активации) уже на этапе копирования РНК с ДНК-носителя (этот процесс принято называть транскрипцией). Данный способ является более экономичным, так как драгоценная энергия не тратится на бессмысленную транскрипцию генов, синтез белков с которых впоследствии все равно будет заблокирован. Для регулировки транскрипции генов, в свою очередь, также применяются два разных метода.

Первый из них, используемый только бактериями, заключается в модификации белкового комплекса, осуществляющего транскрипцию, так называемой РНК-полимеразы. Один из белков данного комплекса (сигма-фактор) может существовать в нескольких модификациях, причем каждая из них соответствует какому-то одному специфическому режиму клеточной «жизни». В частности, есть режим существования клетки в стандарт-

ных условиях, режим ее жизни в условиях теплового шока, режим выживания в условиях энергетического голода, недостатка азота в легкоусвояемой форме и т. д. Данные режимы можно сравнить, например, с разными режимами существования государства. Очевидно, что, скажем, в случае войны, интенсивного индустриального развития и более или менее спокойного существования в стабильных условиях перед государством стоят совершенно разные задачи, требующие разных методов управления и приоритетных направлений финансирования. Замена одного сигма-фактора в полимеразе на другой приводит к тому, что осуществляется транскрипция тех генов, активность которых необходима клетке именно в данной конкретной ситуации. Это происходит потому, что каждый сигма-фактор разрешает полимеразе связываться лишь с тем участком ДНК, который предшествует группе генов, отвечающих за функции, связанные именно с ним. Надо сказать, что в реальности ситуация несколько сложнее, дополнительно существуют анти-сигма-факторы и анти-анти-сигма-факторы. Как следует из названия, первые из них блокируют соответствующие сигма-факторы, не давая им выполнять свои функции, а вторые, в свою очередь, блокируют белки, блокирующие сигма-факторы. Другими словами, в клетке постоянно идет борьба за возможность перевода ее в тот или иной режим функционирования, от исхода которой во многом и зависит ее судьба. Снова прибегая к часто «хромающим» аналогиям, можно сказать, что у этого способа регулирования жизнедеятельности клетки есть нечто общее с борьбой различных групп влияния (условные «партия войны», «партия мира», «партия монетаристов», «партия изоляционистов» и т. д.) за право влиять на политику государства.

Второй способ регулирования транскрипции более универсальный, он используется представителями всех трех надцарств земной жизни – бактериями, археями и эукариотами. Основан он на «налипании» на участок ДНК, который предшествует кодирующему один или несколько ее генов району (так называемая регуляторная область), специальных белков – транскрипционных факторов. Как и в случае сигма-факторов, они могут либо облегчать полимеразе процедуру посадки на ДНК, либо, наоборот, затруднять этот процесс. В отличие от способа, основанного на сигма-факторах, данный метод регулировки активности генов может, подобно рибосвичам, использоваться и для восприятия сигналов в виде простых молекул, то есть это некий аналог рецепторов вкуса и запаха у животных. Для этих целей хорошо подходят белки, которые могут изменять свою структуру при контакте с простыми сигнальными молекулами. Примером такой молекулы, широко используемой при регулировании внутриклеточных процессов, является цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), который отличается от обычного аденозинмонофосфата тем, что фосфат прикрепляется к рибозе не через один, а через два атома кислорода. Данная сигнальная молекула используется, например, для того чтобы «ин-

формировать» бактериальную клетку о проблемах с энергоснабжением из-за недостатка одного из ее основных источников энергии – глюкозы. В ситуации, когда уровень ее концентрации в цитоплазме падает ниже определенного порога, активизируется белок, превращающий АТФ в цАМФ (пока глюкозы много, она блокирует его активность). Синтезированные молекулы цАМФ, в свою очередь, начинают связываться с транскрипционным фактором, регулирующим активацию дополнительных источников энергии (он называется белком рецептора цАМФ, сокращенно – БРЦ). В связанном с цАМФ состоянии БРЦ изменяет свою структуру, что позволяет ему прикрепляться к участкам ДНК, ответственным за регулирование синтеза белков, способствующих преодолению клеткой энергетического кризиса. Стимулируемая БРЦ РНК-полимераза, в свою очередь, начинает связываться с ДНК в районах скопления БРЦ и активно экспрессировать соответствующие гены, например, те, что кодируют протеины, необходимые для получения энергии путем разложения на составные части лактозы. Таким образом, в конечном итоге мы имеем следующую цепочку событий: белок, исполняющий роль рецептора уровня глюкозы в цитоплазме, в случае ее недостатка посылает сигнал в виде молекул цАМФ, которые, в свою очередь, активируют белки, способствующие экспрессии генов, отвечающих за использование альтернативных источников свободной энергии. Вообще надо сказать, что схема управления, основанная на изменении структуры белка в случае, когда к нему прикрепляется какая-то простая молекула, очень распространена в клеточном «хозяйстве». Например, очень часто включение/выключение определенных функций белка определяется присоединением к нему ортофосфата PO_4 (так называемое фосфорилирование). Другой характерный пример – белки, регулирующие концентрацию в цитоплазме азота в доступной для клетки форме. Они существуют в двух модификациях, одна из которых физически открывает и закрывает канал для импорта из внешней среды молекул содержащего азот в легкоусвояемой форме аммония, а другая при изменении конфигурации запускает весьма энергоемкую цепочку получения того же аммония из молекулярного азота. Изменение конфигурации происходит в зависимости от присоединения к данным белкам аденозинмонофосфата (АМФ) или уридинмонофосфата (УМФ). Делает это, в свою очередь, другой белок, являющийся рецептором концентрации в цитоплазме аминокислоты глутамин, служащей в том числе для долгосрочного хранения азота в удобной для метаболических манипуляций форме.

Итак, если смотреть с кибернетической точки зрения и не особенно вдаваться в детали, то можно сказать, что белки, соответствующие входным сигналам, регулируют синтез информационной РНК (иРНК), соответствующей выходному сигналу. По упомянутой матрице иРНК, в свою очередь, тоже экспрессируются белки, часть из которых может выступать

в качестве регуляторов интенсивности транскрипции других участков ДНК. Таким образом, влияние различных белков друг на друга может быть иногда весьма нетривиальным, с многочисленными контурами взаимного возбуждения и торможения. Так как одному гену ДНК у низших одноклеточных (прокариот), как правило, соответствует один белок, возникающие информационные потоки удобно представить графически в виде сетей, которые нередко могут быть весьма сложными. Например, в процессе образования бактериальной споры последовательно активизируется цепочка из более чем 250 (!) генов (Eichenberger *et al.* 2003). Многочисленные связи между белками (генами), возникающие при функционировании того или иного клеточного процесса, принято называть генными сетями. Аналогия с активизирующимися в процессе работы нервной системы животных вообще и головного мозга в частности нейронными сетями при этом вполне очевидна. Действительно, аналогом нейрона в данном случае можно считать ген, аналогом служащего для передачи выходного сигнала аксона – синтезируемый им белок (точнее говоря, интенсивность его экспрессии), а аналогом принимающих входные сигналы дендритов – состояние регуляторной области гена (или набора генов, экспрессируемых совместно, – оперона). Как уже говорилось выше, на регуляторной области присутствуют участки, с которыми могут связываться те или иные протеины, способные как мешать началу работы осуществляющей копирование РНК с ДНК полимеразы (так называемые репрессоры), так и увеличивать ее активность (так называемые энхансеры). Итак, концентрация различных белков в цитоплазме клетки регулируется множеством различных контуров управления с положительными и отрицательными обратными связями, причем в зависимости от состояния внешней среды и концентрации различных веществ в цитоплазме самой клетки интенсивность синтеза тех или иных протеинов может меняться очень динамично.

Тем не менее вся эта сложная система на уровне конкретной одноклеточной особи не способна даже к самому примитивному самообучению хотя бы на уровне выработки простейших условных рефлексов. Ее можно сравнить, например, с лифтом, который функционирует по определенному, раз и навсегда заданному алгоритму. Нажата кнопка на каком-то этаже – едем туда. Нажата кнопка внутри лифта – в зависимости от того, какая кнопка нажата, либо едем на указанный этаж (предварительно проверив, что дверь кабины плотно закрыта), либо останавливаемся и ждем дальнейших указаний, либо соединяемся с оператором и т. д. Пожалуй, главное отличие лифта от бактериальной клетки (кроме очевидной простоты его контуров управления и меньшего их количества) заключается в том, что его реакции на поступающие входные сигналы гораздо более четкие и детерминированные, чем у клетки. Если вы нажали на кнопку, то с вероятностью, близкой к единице, произойдет именно то, что и было запланировано

его разработчиком. В живой клетке это не так. Ее реакции по большей части носят достаточно расплывчатый, стохастический характер, адекватно описываются скорее законами статистической физики, чем законами классической механики. Недаром байесовские сети, представляющие собой, по сути, вероятностную модель явления, широко используются для моделирования работы генных сетей. Тем не менее это различие непринципиально. Действительно, ведь и лифт, особенно давно не ремонтировавшийся, иногда начинает «глючить», периодически реагируя на стандартные ситуации совсем не так, как задумывал создавший его инженер.

Но позвольте, может спросить иной читатель, если уж такая сравнительно простая система, как лифт, разрабатывалась инженером, то как могла сама собой появиться на свет гораздо более сложно устроенная живая клетка? «Авторские права» на клетку принадлежат, конечно, природе, а вот каким образом ей это удалось, давайте попробуем разобраться вместе. Как работает над очередной версией лифта инженер? Очевидно, он в первую очередь изучает уже имеющиеся к настоящему времени решения, выбирает из них наиболее подходящее к его конкретному случаю и, возможно, вносит в него какие-то дополнительные улучшения. В свою очередь, та модель, которую он выбрал в качестве прототипа, тоже была кем-то когда-то разработана на основе анализа еще более ранних конструкций и т. д. Углубляясь все дальше в историю, мы в конце концов можем прийти до примитивного лифта, изобретенного, если верить античным источникам, еще Архимедом. Данное устройство, лишь очень отдаленно напоминающее современные лифты, представляло собой кабину, поднимаемую вверх и опускаемую вниз с помощью пенькового каната, наматываемого на ворот (примерно так же работают ворота в деревенских колодцах, только вместо каната там обычно используется не гниющая так быстро металлическая цепь). Итак, современные лифты получились в результате постепенного усовершенствования первого примитивного устройства за счет последовательных улучшений его конструкции многими поколениями инженеров, причем на этом пути была масса тупиковых решений, которые оказались неудачными, а «выжили» лишь те немногие «потомки» детища Архимеда, которые прошли строгий отбор практикой.

Примерно таким же образом и первая липосома, исходно содержащая только небольшие РНК и другие достаточно простые саморазмножающиеся органические молекулы и периодически делящаяся пополам, в результате последовательного отбора наиболее хорошо приспособленных вначале прото-, а впоследствии уже и вполне полноценных клеток, могла постепенно превратиться в весьма совершенную систему с массой записанных в ДНК программ самосохранения на множество возможных случаев ее «жизни». Конечно, природа не может генерировать такие осмысленные модификации, как инженеры, но, с другой стороны, и количество всевозможных версий, которые она может «опробовать», на много порядков

больше. В общем, природа на данном этапе эволюции берет не столько умением, сколько числом. Пусть единственный способ оптимизации конструкции у ее глуповатых «инженеров» заключается в неосмысленных хаотичных изменениях чертежей, зато самих «инженеров» у нее гораздо больше, чем людей на нашей планете. «Изобрести» что-либо новое клетка может, лишь внося изменения в ДНК, львиная доля которых обычно приходится на ошибки копирования при ее репликации, а делится она в условиях, какие, по-видимому, существовали на ранних этапах эволюции прокариот (в окружающей среде нет кислорода и мало готовой органики), весьма редко – в лучшем случае раз в несколько дней. Таким образом, «инженеры», задействованные природой на данном этапе эволюции, не только глуповаты, но и большие тугодумы. Тактовая частота, на которой работает их условный «мозг», минимум на 6 порядков ниже тактовой частоты, на которой работает мозг белковых изобретателей (типичная частота мозговых ритмов человека – порядка нескольких десятков герц). Тем не менее принципиально и те и другие делают одно и то же – пробуют разные варианты улучшения конструкции и отбирают решения, показавшие в итоге максимальную эффективность. По сути, в обоих случаях это метод проб и ошибок. В своей популярной книге «Слепой часовщик» известный британский биолог Ричард Докинз, полемизируя с философом конца XVIII – начала XIX в. Уильямом Пейли, считавшим, что подобно тому как любые часы были созданы конкретным человеком – часовщиком, так и любое живое существо предполагает некоего своего создателя – Творца, сравнивает природу с незрячим часовщиком, который тем не менее исключительно методом проб и ошибок может собирать очень сложные конструкции.

Кстати, не стоит понимать перебор природой разных вариантов слишком примитивно, подобно тому как это делают авторы, сравнивающие создание «неразумной» природой сложных биологических объектов с самосборкой «Боинга-747» в результате случайной перетасовки его деталей на свалке после прошедшего над ней торнадо. Новые белки в настоящее время практически никогда не создаются в живой природе, образно говоря, «с нуля», в результате случайного перебора вариантов сочетаний аминокислот из изначально полностью хаотичной их последовательности. По сути, подобно одному из основных принципов создания природой новых живых организмов «живое – только от живого», можно, почти не покривив душой, провозгласить аналогичный принцип и для белков – «новые белки – только от уже существующих». И этот факт сразу же резко, на многие порядки, ограничивает необходимый для создания белка с новыми свойствами перебор. Действительно, большинство активно используемых современными живыми организмами белков за миллиарды лет эволюции прошло строгий отбор на выживаемость по многим критериям, обеспечивающим их полезность. Причем большинство этих критериев не

привязаны жестко к функции лишь одного конкретного белка, а имеют достаточно общий характер. Например, для того чтобы гидрофильные белки могли свертываться в воде правильным образом, последовательность составляющих их аминокислот должна соответствовать вполне конкретным критериям. То же относится и к белкам, локализованным в мембране. Скажем, для укладки типа бета-листа нужно чередование гидрофильных и гидрофобных аминокислотных остатков, а для альфа-спирали допускаются два варианта чередования полярных и неполярных аминокислотных остатков на отрезке протеина длиной в 7 аминокислот (Никитин 2016). В активном центре многих белков находится какая-то органическая или неорганическая молекула (кофермент), для удержания которой также необходима последовательность с вполне определенными аминокислотами на конкретных позициях. Например, один из самых часто используемых природой коферментов, железосерный кластер Fe_2S_2 , фиксируется с помощью фрагмента протеина, состоящего из 10 аминокислот, причем на 4 определенных позициях в этой последовательности должны находиться остатки цистеина и гистидина. Можно сказать, что гены, кодирующие протеины, уже содержат в себе опыт, накопленный всеми предыдущими их поколениями, на уровне генетической памяти в них записаны результаты «открытий», сделанных в результате удачных попыток на предшествующих стадиях эволюционного процесса. Таким образом, подобно тому как инженер, проектирующий лифт, начинает отнюдь не с чистого листа, так и природа при создании нового активно использует записанный в ДНК опыт своих предыдущих «изобретений».

Важность данного факта можно проиллюстрировать следующим образом. Часто запись последовательности аминокислот в белках в ДНК сравнивают с записью речи в виде текста. При этом аналогом аминокислот выступают буквы конкретного алфавита. Если следовать данной аналогии, то в качестве примера можно рассмотреть преобразование осмысленной фразы «а зори здесь тихие» в какую-то другую осмысленную фразу путем замены букв. В частности, заменив в указанной фразе всего четыре буквы, мы можем получить из нее другую осмысленную фразу – «а боли здесь дикие». Если бы мы взяли в качестве исходной фразы какой-то полностью случайный набор из 18 символов, то заменой всего четырех букв мы лишь в исключительно редких случаях смогли бы получить нечто осмысленное. Некоторые дотошные читатели могут задать очередной вопрос: ну хорошо, живое только от живого, белки только от белков, но откуда тогда появились самые первые белки? Несомненно, самые первые очень короткие белки размером, по-видимому, всего в несколько десятков аминокислотных остатков (типичный белок современной бактерии содержит порядка 300 аминокислотных остатков) появились в результате случайной полимеризации аминокислот, хотя, вероятно, уже на этом этапе шел отбор, поддерживающий определенные закономерно-

сти в их последовательности хотя бы по критерию средней продолжительности их существования до деградации. Но при их совсем небольших размерах и с учетом положительной обратной связи, уже на этом этапе обеспечиваемой отбором, продвигаться вперед эволюции было не так уж и сложно. Например, в статье (Carter, Wolfenden 2015) показано, что предположительный предковый для всех аминоксил-тРНК-синтетаз протеин, содержащий около 64 аминокислот (и, в свою очередь, скорее всего появившийся на свет в результате удвоения цепочки аминокислот, содержащей всего 32 аминокислоты), уже был способен ускорять реакцию аминокислирования тРНК примерно в 30 раз. А появившиеся впоследствии в результате постепенного усложнения соответствующего гена более совершенные белки, положившие начало аминоксил-тРНК синтетазам 1-го и 2-го классов и состоявшие из примерно 120–130 аминокислот, ускоряли данную реакцию уже примерно в сто миллионов (!) раз. Если вернуться к аналогии с появлением осмысленного текста, то можно сказать, что исходно были отобраны состоявшие из нескольких букв слоги и простые слова, потом как результат их всевозможных комбинаций стали появляться более сложные слова и словосочетания, затем слова стали складываться в осмысленные предложения, предложения, в свою очередь, – в абзацы, и карабкаясь таким образом вверх по иерархической лестнице, мы всего через несколько шагов доберемся до пресловутой обезьяны, с ухмылкой набивающей на печатной машинке «Войну и мир». Кстати, на этом история предкового для аминоксил-тРНК-синтетаз семейства протеинов не заканчивается, они, в свою очередь, в результате многочисленных актов дубликации и последующей дивергенции положили начало большому количеству разнообразных древних белков (Кунин 2014).

Но вернемся к нашему лифту. Кроме мелких изменений в его конструкции, которые соответствуют микроэволюции живых систем в режиме адаптации к изменению окружающей среды, иногда конструкторам приходится прибегать и к радикальным инновациям. В частности, решающим шагом к превращению лифта из экзотической забавы для знатных вельмож и богачей, каковым он был практически вплоть до середины XIX в., к доступному широкой публике устройству стала замена источника приводящей его в движение энергии с «живой силы» на различного рода двигатели, использующие иные источники энергии. Естественно, инженеры даже и не пытались придумать специально для этого какое-то принципиально новое решение. Первоначально изобретатели попробовали использовать паровую машину, к тому времени уже хорошо зарекомендовавшую себя на фабриках, пароходах и паровозах, но как источник движущей силы для лифта она в итоге не прижилась. Дело в том, что лифт при таком инженерном решении двигался слишком медленно, а его обслуживание оказывалось слишком дорогим. Зато пришедший вскоре на

смену паровой машине электродвигатель оказался практически идеально подходящим для быстрого и дешевого перемещения людей и грузов вверх и вниз. Кстати, именно изобретение и широкое внедрение практичного лифта, работающего на электричестве, способствовало взрывному росту строительства небоскребов в США к концу XIX в. Хороший пример того, как тесно оказываются порой взаимосвязаны инновации в различных областях нашей жизни.

Итак, в развитии технологий очень важной оказывается возможность заимствования готовых решений, уже использующихся в других устройствах. Доступен ли такой метод природе, которая пытается сконструировать что-либо новое, внося изменения в свои чертежи, записанные в ДНК? Да, доступен! Как среди прокариот, так и среди более сложно устроенных эукариот (хотя, в силу определенных причин, и в меньшей степени) распространен так называемый горизонтальный перенос генов. Суть данного явления заключается в том, что участок ДНК одного организма копируется и переносится в ДНК других организмов. Фактически это все то же копирование генов, однако распространенное уже не только на прямых потомков данного организма, а теоретически могущее затронуть практически любой вид земной биоты. Не будем здесь останавливаться на конкретных механизмах, обеспечивающих данный процесс, но для общего сведения укажем, что одним из основных путей горизонтального распространения информации на носителе ДНК в биоте являются вирусы. Точно так же, как и в случае инженерных решений, заимствование одними организмами «открытий», сделанных другими, в огромной степени ускоряет ход всей эволюции. По сути, поиск перспективных усовершенствований распараллеливается на весь эволюционный фронт, будь то эволюция технологических решений или эволюция биологических комплексов. Скажем, подобно тому как изобретение паровой машины вызвало целую технологическую революцию, проявившуюся во многих отраслях промышленности XIX в., так и «изобретение» хлорофилльного фотосинтеза одной группой бактерий быстро распространилось на многие другие группы (Mulkiđjanian *et al.* 2006). Конечно, далеко не всегда (а точнее, весьма редко) новые гены оказываются получившим их организмам «ко двору», но если уж от них есть хотя бы минимальная польза, отбор, скорее всего, быстро подхватит новую «идею» и уже путем классической постепенной адаптивной эволюции доведет ее «до ума» применительно к использованию в данном конкретном геномном контексте.

Очередным шагом к усложнению биоты стало появление эукариот, то есть клеток с ядром. Кроме наличия ядра, у них есть еще много других существенных отличий от безъядерных клеток (прокариот), например, одно из очевидных чисто визуальных отличий заключается в том, что типичный размер их клеток гораздо больше. В настоящее время наиболее популярна симбиотическая гипотеза происхождения эукариот. Ее суть заключается

в том, что эукариотическая клетка – это химерный организм, появившийся на свет в результате симбиоза клетки, похожей на архею (один из двух доменов прокариотной жизни), с представителем как минимум одной ветви бактерий (это другой домен прокариотной жизни). Кроме того, есть достаточно веские основания полагать, что значительную роль в появлении эукариот также сыграли вирусы (Никитин 2016). С точки зрения инноваций в эволюционных процессах можно выделить как минимум два свойства эукариот, открывших перед ними новые возможности.

Во-первых, большинство их генов после копирования с ДНК на РНК с помощью так называемой сплайсосомы подвергаются существенному редактированию, а именно – из них удаляются те или иные фрагменты. По этой причине синтез белков по инструкции РНК у них, в отличие от прокариот, начинается не сразу, а с существенной задержкой, вызванной необходимостью дождаться окончания указанного процесса. Судя по всему, такое решение стало для них вынужденным, так как на определенном этапе эволюции в геноме их общего предка неконтролируемо размножились мобильные элементы генома – так называемые интроны 2-го класса (Кунин 2014). Последние, по мнению большинства ученых, произошли от вирусов, заразивших в свое время симбионтов эукариот – альфа-протеобактерии, но впоследствии деградировавших и по этой причине оказавшихся «запертыми» в ДНК своего хозяина. Тем не менее, несмотря на то, что сильно замедляющая процесс синтеза новых белков процедура редактирования информационных РНК, казалось бы, лишь ухудшает шансы эукариот в конкурентной борьбе с безъядерными организмами, они неожиданно сумели извлечь из этого и определенную пользу. Дело в том, что с помощью комбинирования разных вырезаемых сплайсосомой кусочков РНК и последующего их сшивания между собой с одного и того же участка ДНК можно синтезировать огромное разнообразие различных белков (так называемый альтернативный сплайсинг). Например, за счет указанной возможности с одного-единственного гена CD44, кодирующего у человека рецепторные протеины, могут теоретически синтезироваться более 1000 разновидностей соответствующего белка!

Во-вторых, кроме обычного способа размножения, при котором дочерняя клетка в идеале получает точную копию ДНК материнской клетки, как это происходит у всех прокариот, во многих царствах эукариот наблюдается и половое размножение, при котором родителей оказывается двое, а каждая дочерняя клетка получает не одну, а две версии ДНК (по одной версии от каждого из родителей). Большинство генов в обеих ДНК одного вида обычно в точности совпадают, но некоторые имеют небольшие различия. В таких случаях говорят о различных аллелях одного и того же гена (их обычно два, но иногда может быть и больше). Как правило, один из аллелей гена практически полностью контролирует один морфологический (или иной) признак, связанный с соответствующей версией

гена, если в геноме присутствует хотя бы одна его копия. Такие аллели называются доминантными. В противоположность им рецессивные аллели могут проявиться только в том случае, если они получены как от отца, так и от матери. Какие же преимущества дает половой процесс перед обычным делением единственной материнской клетки пополам? По этому поводу до сих пор идут оживленные дискуссии, однако, пожалуй, по крайней мере по двум пунктам наблюдается согласие большинства исследователей. Один из них заключается в том, что половой процесс ощутимо увеличивает эффективность отбора. Причем это проявляется как в ускорении фиксации полезных мутаций, так и в более жестком вычищении так называемых слабовредных мутаций. Второй пункт связан с возможностью более гибкой адаптации к изменениям окружающей среды. Рассмотрим эти предположения более конкретно. Тот факт, что за счет возможности выбора партнера для размножения и возникающей при этом конкуренции во многих случаях более совершенные (по разным параметрам – физической силе, ловкости, разумности и т. д.) животные по сравнению со своими сородичами имеют больше шансов передать потомкам свои гены, более или менее очевиден. Несколько менее очевидна польза полового процесса для отбора полезных признаков у более примитивно устроенных организмов, например, у одноклеточных эукариот. Однако, учитывая, что те из них, у кого известен половой процесс, как правило, размножаются с помощью специальных «мужских» и «женских» половых клеток, имеющих лишь по одной версии ДНК своего вида (в таких случаях говорят о гаплоидном наборе хромосом, противопоставляя его тем самым диплоидному набору, встречающемуся у обычных клеток, получивших по одному набору ДНК от каждого из родителей), причем для того, чтобы встретиться с партнером, эти клетки, как правило, должны преодолеть существенное расстояние, то и здесь те организмы, которые имеют, например, более совершенные жгутики, или более надежную и эффективную систему генерации необходимой жгутикам энергии в виде АТФ, или, скажем, более совершенную стратегию поиска партнера, будут иметь ощутимое преимущество.

Менее очевидна, по крайней мере на первый взгляд, польза полового размножения для подавления слабовредных мутаций. Соответствующий механизм, ее реализующий, по-видимому, основан на противодействии их накоплению под действием так называемого храповика Мёллера. Причины подобного пути деградации генома заключаются в том, что эффективность отрицательного (отсекающего) отбора пропорциональна степени вреда, который конкретная мутация наносит виду. Соответственно, чем меньше вред от мутации, тем проще ей распространяться в геноме того или иного вида. В конце концов это приводит к ситуации, когда время жизни мутаций, приносящих очень незначительный вред, становится сравнимым со временем их возможного распространения на всю популя-

цию в результате стохастических флуктуаций. Как только это произойдет, шансов вернуть статус-кво у мутировавшего гена уже почти нет (разве что в результате очень маловероятного появления обратной мутации). Таким образом, движение эволюционирующей системы назад, к исходной точке, оказывается, запрещено подобно тому, как храповик в механических часах не позволяет их зубчатым колесикам вращаться в обратном направлении. Можно привести такую аналогию. Пусть мы наблюдаем за выпадениями шарика в рулетке, причем невыпадение красного цвета будет соответствовать очередному шагу в экспансии слабовредной мутации. С учетом наличия нуля вероятность невыпадения красного при каждом запуске рулетки составляет $19/37$, то есть немного больше $1/2$, примерно как и вероятность наследования типичной слабовредной мутации. Некоторые игроки предлагают использовать стратегию удвоения ставок в случае проигрыша при игре на угадывание цвета. Им интуитивно кажется, что вероятность выпадения, например, красного 5 раз подряд очень мала. На самом деле она составляет примерно 3 %. Если играть целый день, то вы регулярно будете сталкиваться с подобной ситуацией. Кстати, рекорд по числу выпадений одного и того же цвета подряд был поставлен в Монте-Карло 18 августа 1913 г., когда черное выпало подряд аж 26 (!) раз. Кроме того, обычно в казино минимально и максимально возможные ставки различаются лишь в 10 раз, так что на практике ставку можно удваивать не более трех раз подряд. Излишне говорить, что большинство игроков, придерживающихся вышеописанной стратегии, рано или поздно попадают в ловушку отсутствия возможности в очередной раз удвоить ставку. Храповик и в этом случае работает жестоко и неумолимо. Указанный механизм постепенного обогащения вида слабовредными мутациями особенно опасен для популяций с относительно небольшим количеством особей, что характерно, например, для многих видов крупных млекопитающих. Для них половой процесс, обеспечивающий постоянное перемешивание генов в популяции и тем самым противостоящий храповику Мёллера, особенно важен.

Теперь рассмотрим преимущества, которые дает факт существования альтернативных версий некоторых генов. Их роль особенно важна в условиях динамичной внешней среды. Действительно, если среда, в которой существует организм, статична, то оптимальной стратегией для него является найти максимум на так называемом эволюционном рельефе и остаться в нем навсегда. Аллели в таком случае совершенно не нужны. Но в реальности внешняя среда, конечно, рано или поздно меняется. Характерно, что конкретно для эукариот она меняется особенно быстро, поскольку хищничество как массовое явление пришло в биоту именно вместе с ними. Для каждого вида в паре «хищник – жертва» (либо, в другой ситуации, в паре «хозяин – паразит») важнейшим параметром внешней среды, к которому необходима адаптация, является поведение в ней вида-анти-

пода, так как от этого зависит его собственное выживание. Такая ситуация вынуждает оба вида постоянно разнообразить свое поведение, чтобы не позволить противоположному виду использовать те слабые места другого, которые он уже успел нащупать. Это обстоятельство, в свою очередь, приводит к тому, что эволюционный ландшафт тоже постоянно меняется: на нем могут исчезать одни горы и ущелья и появляться другие, так что обоим видам приходится находиться в постоянном его «прощупывании». В такой обстановке аллели оказываются весьма востребованными. Каждый из них можно рассматривать как своеобразный «план Б» на случай, если что-то пойдет не так. Важно понимать, что альтернативные версии генов, как правило, уже были ранее оптимизированы отбором, поэтому шансов, что их использование может оказаться полезным, гораздо больше, чем шансов быстро соорудить нечто потенциально полезное путем случайного мутирования исходной версии гена. Если у прокариот бывшие когда-то полезными, но ставшие в определенный момент по разным причинам ненужными версии гена, как правило, безвозвратно теряются, то у эукариот, практикующих половой процесс, они могут быть отправлены в архив, чтобы стать впоследствии востребованными, если ситуация опять изменится. Другими словами, аллели хотя бы частично предотвращают потерю потенциально полезной в будущем организму информации. Сказанное выше можно подкрепить классическим примером адаптации одного из видов бабочек к изменяющимся условиям внешней среды. В середине XIX в. в Англии полным ходом шла промышленная революция, что сказывалось самым пагубным образом на чистоте воздуха в окрестностях крупных промышленных центров. Данное явление привело к быстрому вытеснению господствовавших в то время бабочек вида березовая пяденица со светлым окрасом крыльев их альтернативной формой с черными крыльями как менее заметной на потерявших из-за загрязнения воздуха свои белые лишайники стволах деревьев. Но активная борьба экологов за чистоту воздуха, развернувшаяся во второй половине XX в., в конце концов привела к массовому возвращению лишайников на стволы берез, и ближе к 70-м гг. доля бабочек со светлым окрасом опять стала быстро возрастать. Недавно ученые попытались разобраться в механизмах описанных явлений и пришли к любопытным результатам. Как выяснилось, потемнение крыльев у примерно 95 % бабочек было вызвано мобильным генетическим элементом – транспозоном, который встроился в один из интронов гена, контролирующего у бабочек этого вида окраску крыльев. Хотя интроны не кодируют белок, так как вырезаются из РНК еще до начала его синтеза (трансляции), их содержимое может ощутимо влиять на интенсивность синтеза самой РНК с соответствующего участка ДНК (транскрипции). В данном конкретном случае могла варьироваться и точка, с которой начинается транскрипция гена, причем из двух альтернативных вариантов один способствует усилению темного цвета крыльев,

а другой – белого. Итоговый цвет крыльев определяется соотношением интенсивности транскрипции той или иной версии гена, причем, как показали исследования, встроившийся транспозон резко усилил экспрессию именно версии гена, способствовавшей потемнению окраса крыльев. По-видимому, указанное событие случайно произошло у одной из особей бабочек обсуждаемого вида, после чего было быстро закреплено отбором. После того как условия окружающей среды стали вновь способствовать большей выживаемости бабочек со светлыми крыльями, у одной из особей (или независимо сразу у нескольких из них) беспокойный транспозон опять «перепрыгнул» в другое место генома, вернув тем самым статус-кво той версии гена, какой она была еще в начале XIX в. И опять новая старая версия гена быстро прижилась, так как снова была активно поддержана отбором. Если же говорить об оставшихся 5 % бабочек с черным окрасом, то у них он, судя по всему, был независимо вызван рецессивным аллелем все того же гена, который в новых условиях тоже получил преимущество. Как видим, решение одной и той же проблемы было найдено независимо двумя разными способами! Подробнее об упомянутом выше исследовании можно прочитать в одной из популярных статей А. Маркова на сайте «Элементы большой науки» (Марков 2016).

Наконец, вершиной «геномного разума», по-видимому, можно считать адаптивную иммунную систему позвоночных, появившуюся у них, судя по всему, очень рано, еще во времена кембрия (Flajnik, Kasahara 2009). Сама эта система основана на том, что особая разновидность клеток, а именно лимфоциты, в случае проникновения в организм патогенных микроорганизмов (бактерии, вирусы, протисты-паразиты и т. д.) начинают атаковать другие клетки собственного организма, уже зараженные инфекцией, предотвращая тем самым ее дальнейшее распространение. Для распознавания зараженных клеток у лимфоцитов есть специальные рецепторы, способные детектировать так называемые антигены – полимерные органические молекулы (белки, полисахариды), характерные для различных патогенных организмов. Но так как количество видов вредоносных паразитов поистине огромно и, кроме того, они быстро эволюционируют, записать все подробные характеристики их антигенов в ДНК в виде своеобразной «базы данных» не представляется возможным. С другой стороны, совершенно уникальных антигенов в природе нет, обычно они состоят из более или менее стандартных блоков, а варьируются в основном состав блоков и их конкретная последовательность. Плюс некоторые блоки могут быть подвергнуты точечным мутациям. Это обстоятельство позволило позвоночным найти оригинальное решение, которое заключается в том, что в ДНК сохраняются лишь описания заготовок различных типов рецепторов к указанным стандартным составляющим антигенов. В дальнейшем из них, как из деталей конструктора «Лего», могут быть собраны уникальные рецепторы, идеально подходящие для рас-

познавания любых потенциально возможных антигенов. В этом нет ничего удивительного, ведь примерно таким же образом опытный квартирный вор, имея лишь набор отмычек, может быстро собрать из них некое подобие ключа, способного открыть практически любой механический замок. Как же позвоночным удастся справиться с аналогичной задачей, даже не используя головной мозг?

На самых ранних этапах развития животного в его организме вырабатывается огромное количество лимфоцитов, в определенном участке ДНК каждого из которых на основе записанных в ней данных об упомянутых выше типовых блоках антигенов происходят активные геномные перестройки. Эти перестройки лишь частично упорядочены, и благодаря их стохастическому характеру и систематическому добавлению в места стыковки стандартных блоков полностью случайных последовательностей нуклеотидов практически каждый лимфоцит получает свою уникальную версию кодирующего антитела участка ДНК. Соответственно, каждый лимфоцит уникален, по крайней мере в своей способности распознать тот или иной антиген. Благодаря тому, что лимфоцитов у многоклеточного организма очень много, получается, что практически всегда найдется хотя бы несколько лимфоцитов, способных, пусть и грубо, распознавать любые потенциально возможные антигены, даже если предки многоклеточного никогда еще до этого не встречались с паразитом, их вырабатывающим. Но и это еще не все. Чтобы лимфоциты случайно не перешли в атаку на здоровые клетки собственного организма, перед тем как отправиться «на работу», они проходят тщательную проверку на «профпригодность». Если вдруг обнаруживается, что конкретный лейкоцит потенциально способен принести вместо пользы вред, так как случайно настроился на антигены, вырабатываемые клетками самого позвоночного, он безжалостно отсеивается. Но самое интересное начинается тогда, когда в организм позвоночного проникает возбудитель болезни, к которому у организма еще нет иммунитета. Вся многочисленная армия лимфоцитов дружно пытается с помощью своих рецепторов распознать какие-нибудь вещества, вырабатываемые врагом, те самые антигены. Те из них, у которых рецепторы говорят «тепло», начинают целенаправленно вносить в свой геном различные мутации. Целенаправленность в данном случае заключается в том, что мутации хотя сами по себе и случайны, но вносятся во вполне определенные участки генома, в существенной степени повышая вероятность того, что они могут оказаться полезными, то есть повысить сродство их рецепторов с антигенами противника. Рано или поздно некоторым лимфоцитам таким образом действительно удастся «тепло» превратить в «горячо», то есть получить рецепторы, очень точно подходящие именно для антигенов, вырабатываемых клетками инфекции. Как только это произойдет, они начинают усиленно размножаться, эффективно мультиплицируя найденное решение. Не напоминает ли нам описанный выше про-

цесс что-то уже весьма знакомое по данной статье? На взгляд автора, это не что иное, как запуск эволюции, основанной на дарвиновских принципах (мутации плюс отбор) непосредственно внутри многоклеточного организма. Но скорость подобной эволюции на много порядков выше, чем у обычных одноклеточных, так как она в данном случае, если можно так сказать, гораздо более «осмысленна». Мутации идут, во-первых, гораздо активнее, а во-вторых, в строго определенных участках генома, что в огромной степени ускоряет процесс поиска оптимального решения. Можно сказать, что многоклеточное пытается «думать» путем проб и ошибок, только вместо нейронов для перебора вариантов используется естественный полигон для экспериментов с клетками лимфоцитов. Если же проводить аналогию с эволюцией лифтов, то можно сказать, что после оценки множества уже существующих решений и использования наиболее подходящих к данному конкретному случаю их элементов на конкурсной основе разрабатываются новые оригинальные конструкции, а в итоге наиболее удачная из них запускается «в серию».

Из-за ограничений по объему статьи у автора нет возможности даже кратко описать так называемые эпигенетические механизмы наследования, такие как, например, метилирование ДНК, роль которых в процессе макроэволюции, в частности, возможность управления частотой мутаций генов, ученым еще только предстоит до конца прояснить.

Эволюция биологических систем запасаения и использования свободной энергии

Как бы ни были важны системы обработки информации и принятия решений, они могут принести практическую пользу лишь в том случае, если у клетки имеется достаточно энергетических ресурсов, чтобы поддерживать их работу и реализовывать на практике генерируемые ими управляющие сигналы. Более того, совершенствование обеих систем тесно связано, так как увеличение эффективности энергетических систем во многом зависит от того, насколько они «умные», а для поддержания функционирования сложных систем обработки информации требуется достаточно много энергии (характерный пример – человеческий мозг, потребляющий больше энергии, чем любой другой внутренний орган человека). Таким образом, имеет место синергетический эффект – более «продвинутые» системы обработки информации дают организму возможность доступа к большему количеству энергии, а это, в свою очередь, позволяет делать их еще более сложными и совершенными. Ниже мы очень кратко рассмотрим основные этапы возможной эволюции энергетических систем биоты.

Наиболее широко распространенным способом хранения свободной энергии с возможностью ее последующего использования в нужном месте и в нужный момент времени является образование связи между двумя фосфатными группами через атом кислорода: PO_3-O-PO_3 . В определенных

условиях данная связь может быть разорвана, причем этот процесс сопровождается выделением энергии, которая может быть использована для осуществления требующих затраты энергии реакций. В свою очередь, среди различных молекул, хранящих энергию в виде фосфатной связи, наиболее широко используется аденозинтрифосфат (АТФ), состоящий из одного из стандартных рибонуклеотидов, входящих в состав РНК – аденозинмонофосфата (АМФ) и двух присоединенных к нему дополнительных фосфатов. Зачем же к фосфатам понадобилось присоединять аденозин, который не играет никакой роли в передаче энергии, запасенной в фосфатных связях? Например, в некоторых случаях бактерии используют для запаса и последующего использования свободной энергии более просто устроенную молекулу пиродифосфата, состоящую из двух фосфатов, и такой минимальной конфигурации оказывается вполне достаточно, чтобы заменить АТФ. Можно предположить, что все дело в аденине, входящем в состав АМФ. Как стало известно уже более полувека назад, аденин способен поглощать кванты ультрафиолетового света, приходя при этом в возбужденное состояние. Далее это возбуждение может либо переноситься на другие присоединенные к нему молекулы (Weber 1957), либо использоваться для присоединения к аденозиндифосфату (АДФ) дополнительной фосфатной группы с образованием АТФ (Поннаперума 1966: 224). Но почему все же к аденозину присоединены именно три фосфатные группы, хотя, казалось бы, достаточно было бы и одной или хотя бы двух? Любопытную гипотезу, объясняющую данный факт, предложил известный отечественный биолог В. П. Скулачев (1997). Расстояние от атома углерода рибозы, к которой крепится первый фосфат, до торчащей наружу аминогруппы аденина примерно соответствует длине трифосфата. Это обстоятельство позволяет предположить, что поглотивший квант света аденин может вначале временно присоединить растворенный в воде ортофосфат к своей аминогруппе, что значительно облегчает его дальнейшее пересоединение к дифосфатному «хвосту». Поэтому возможно, что комбинация из трех фосфатов просто-напросто оказалась наиболее подходящей по чисто геометрическим причинам. Если искать аналогии из повседневной жизни, то АТФ можно сравнить с готовой распрямиться в нужный момент сжатой пружиной или помповым ружьем, подобным тем, что используются в тирах. Зарядив его сжатым воздухом (аналог «зарядки» АДФ до АТФ), стреляющий сам выбирает момент, наиболее подходящий для того, чтобы нажать на курок. Следует отметить, что кроме АТФ, РНК и ДНК аденин широко используется живой природой и в коферментах, этих небелковых катализаторах биохимических реакций, вошедших в репертуар живой материи еще до появления белков. Коэнзим А, коэнзим В12, S-аденозилметионин, НАД, ФАД – вот далеко не полный список важнейших органических молекул, которые включают в качестве своей составной части аденин. Данное обстоятельство позволяет предпо-

ложить, что в древности он мог использоваться как приемник энергии не только для зарядки АТФ. Его способность поглощать ультрафиолет, а потом передавать полученную энергию дальше, к той части кофермента, которая, собственно, и катализирует нужные реакции, используя при этом полученную от аденина энергию, могла оказаться очень кстати на ранних этапах эволюции. Возьмем, например, второй по популярности после АТФ источник энергии – НАД и родственный ему НАДФ. Они могут переносить два низкопотенциальных электрона к месту, где они нужны как источник энергии для биохимических реакций. Обе эти молекулы состоят из двух нуклеотидов, причем у одного из них нуклеиновым основанием является аденин, а у другого – никотинамид (в случае НАДФ ко второму нуклеотиду дополнительно прикреплена еще фосфатная группа). Электроны (и в дополнение к ним протон) переносятся именно никотинамидом. Зачем же в состав данных коферментов входит, казалось бы, бесполезный аденин? Самым распространенным способом «зарядки» НАД и НАДФ является получение ими электронов от молекулярного водорода или железосерных кластеров. Последние являются неорганическими коферментами, состоящими из атомов серы и железа. По своей структуре они весьма напоминают фрагменты некоторых широко распространенных в природе минералов, например грейгита. Атомы железа в нем, принимая и отдавая электроны, могут легко переходить из состояния со степенью окисления +3 в состояние со степенью окисления +2 и обратно. Это их свойство используется, в частности, при фотосинтезе, когда высокоэнергичные электроны, приходящие из реакционного центра, принимаются железосерными кластерами белков-ферредоксинов, а потом передаются на НАДФ. Данное обстоятельство наводит на мысль, что изначально аденин мог использоваться в качестве антенны для облегчения процесса снятия с кристаллов грейгита низкопотенциальных электронов. Известно, что после поглощения светового кванта аденином, входящим в состав молекулы НАД(Ф), возбуждение от него передается далее к никотинамиду. Можно предположить (на всякий случай уточню – данная гипотеза целиком находится на совести автора), что в возбужденном состоянии никотинамид мог, в свою очередь, сбрасывать энергию на находящиеся поблизости нанокристаллы грейгита. В конечном итоге это приводило к тому, что внешние электроны атомов железа, находящихся в степени окисления +2, переходили на более высокие энергетические уровни, что способствовало их перескакиванию на НАД(Ф), то есть его восстановлению даже без помощи белков.

Если продолжать аналогии, то с чем можно сравнить НАД(Ф)? Пожалуй, с конденсатором, который, если он заряжен, можно разрядить в подходящий момент, используя выделяющуюся при этом энергию для совершения полезной для организма работы. Достаточно долгое время ученые не могли понять, каким образом клетке удается в некоторых случаях вос-

становливать молекулы, имеющие более низкий потенциал, чем та молекула, которая окисляется. На первый взгляд это выглядит так же странно, как если бы, например, река на каком-то участке своего русла текла вверх. В итоге, как недавно выяснилось, «фокусником» оказался кофермент флавин, который входит, в частности, в состав еще одной из содержащих аденин молекул – флавинадениндинуклеотида (сокращенно – ФАД). Флавин обладает интересной способностью осуществлять так называемую бифуркацию электронов. Суть ее заключается в том, что при наличии двух электронов, имеющих одинаковый потенциал, они направляются разными путями к двум разным окислителям. При этом в том случае, если потенциал одного из окислителей выше, чем потенциал восстановителя, второй окислитель может быть восстановлен, даже если его потенциал ниже, чем у восстановителя. Проще говоря, один электрон отдает часть своей энергии партнеру, чтобы тот мог за счет этого «запрыгнуть» на более высокий энергетический уровень. Если искать аналогии среди электротехнических устройств, то ФАД, наверное, можно сравнить с трансформатором, повышающим напряжение за счет уменьшения силы тока.

Переходя от уровня отдельных вовлеченных в энергетические процессы коферментов к уровню использования энергии всей клеткой в целом как единым организмом, можно констатировать, что здесь важнейшим способом поддержания ее энерговооруженности является создание и поддержание мембранного потенциала. Он, в свою очередь, состоит из двух составляющих – разности концентраций различных веществ внутри и снаружи клетки (так называемый осмотический потенциал) и мембранного электрического потенциала. Судя по всему, сразу после того, как эволюция усовершенствовала структуру клеточной мембраны до такой степени, что она стала непроницаемой для ионов металлов, в качестве основной энергетической субстанции использовались катионы натрия Na^+ (Mulkidjanian *et al.* 2008). Позже, после того как в результате дальнейших усовершенствований мембрана стала практически непроницаемой и для протонов H^+ , в большинстве видов они заменили натрий в качестве главного источника мембранного потенциала, хотя и от последнего многие прокариоты до конца не отказались. Для поддержания достаточного для собственной жизнедеятельности мембранного потенциала клетки вынуждены постоянно откачивать протоны и ионы натрия наружу с помощью специальных наномашин – протонных и натриевых помп, затрачивая на это часть производимой ими энергии. Обратное (по градиенту заряда и концентрации) указанные ионы могут вернуться только через специальные каналы, на выходе из которых стоят наномшины другого типа – АТФ-синтазы. Они за счет энергии вращения под напором потока частиц специальных роторов синтезируют описанные выше основные для всех земных организмов энергетические молекулы – АТФ. Пожалуй, наиболее точная аналогия в данном случае – это гидроэлектростанция, в которой потоки воды специально направляются на турбины для выработки электроэнергии.

Наконец, в клетке есть и нечто похожее на стратегические запасы энергии, которые могут долго храниться «на черный день». Их роль играют запасы жиров, полифосфатов и полисахаридов. По мере необходимости в рамках адаптации к изменениям окружающей среды различные виды энергии внутри клетки могут конвертироваться одна в другую. К сожалению, за недостатком места мы не смогли здесь рассмотреть многие важнейшие процессы, связанные с получением энергии живыми организмами, такие как фотосинтез, гликолиз, ацето- и метаногенез, восстановление сульфатов и т. д.

Заключение

Обобщая, можно сказать, что один из основных принципов эволюции – по возможности ничего не изобретать «с нуля». Гораздо быстрее и надежнее взять уже изобретенные до этого стандартные блоки и путем их перекомбинирования в других сочетаниях и последующей «рихтовки» полученной конструкции довести новое «изобретение» до совершенства. При этом по мере исчерпания возможности дальнейшего совершенствования текущего уровня эволюция периодически переходит на использование готовых блоков на следующем уровне иерархической пирамиды (Турчин 1993). В частности, после достижения потолка в совершенствовании коротких пептидов природа стала переходить к их комбинированию в составе более сложных белков и созданию белковых комплексов, иногда включающих до десяти и более протеинов. Следующим этапом можно считать синхронизацию работы указанных комплексов между собой в результате обмена между ними информацией в виде сигнальных белков и простых органических молекул. Например, деградировавшие и поэтому уже бесполезные для клетки белки помечаются путем присоединения к ним специальной метки, представляющей собой, в свою очередь, другой белок небольшого размера. Эти белки впоследствии узнаются и разбираются на аминокислоты специально предназначенным для этих целей белковым комплексом – протеасомой. Еще более высоким уровнем организации биологических систем является клетка, внутри которой с помощью генных сетей налажено тонкое взаимодействие между различными белковыми комплексами, их включение и выключение в нужный момент времени, «принятие решения» о размножении путем деления в благоприятных условиях или, наоборот, «консервации» до лучших времен с помощью спор в условиях неблагоприятных. Поднявшись еще на одну ступеньку выше, мы увидим активное взаимодействие между отдельными одноклеточными микроорганизмами, наблюдающееся, например, в цианобактериальных матах, дифференциацию их клеток и в закономерном конечном итоге переход к многоклеточности, но рассказ об этих уровнях организации живого уже выходит за рамки данной статьи.

Для ясности необходимо уточнить, что после образования уровней организации органической материи более высокого порядка эволюция на

предшествовавших им уровнях, естественно, не останавливается, просто она по сравнению с вышестоящими, как правило, идет более медленно и, соответственно, в итоге менее эффективна. Достаточно условной является и временная очередность появления уровней иерархии. Скажем, предшественник клетки, липосома, могла возникнуть уже на самых ранних этапах эволюции, но до поры до времени она, по-видимому, была лишь чисто механическим вместилищем ее компонентов. Самонастройка этих компонентов с образованием «команды» с четко разделенными функциями, что помогло резко повысить ее выживаемость, скорее всего, произошла позже.

В конечном итоге ДНК представляет собой реализованную на молекулярном уровне систему управления, которая, анализируя внутреннее состояние клетки, а также приходящие из внешнего мира сигналы, вырабатывает сохраняющие реакции путем посылки ответных управляющих сигналов. С этой точки зрения появление на определенном этапе эволюции специализированных исключительно на функциях управления особых клеток – нейронов – представляется если и не неизбежным, то, во всяком случае, вполне закономерным этапом эволюции.

Автор выражает благодарность к. м. н. С. В. Андриященко, ознакомившемуся с рукописью и высказавшему ценные замечания, в значительной степени учтенные при окончательной редакции данной статьи.

Библиография

- Кунин Е. В. 2014.** *Логика случая. О природе и происхождении биологической эволюции.* М.: Центрполиграф.
- Ляпунов А. А. 1962.** *Об управляющих системах живой природы и общем понимании жизненных процессов.* М.: Изд-во АН СССР.
- Марков А. 2016.** *Промышленный меланизм бабочек получил генетическое объяснение.* URL: http://elementy.ru/novosti_nauki/432764/Promyshlennyy_melanizm_babochek_poluchil_geneticheskoe_obyasnenie/t379113/Aleksandr_Markov.
- Никитин М. 2016.** *Происхождение жизни. От туманности до клетки.* М.: Альпина нон-фикшн.
- Пиневиц А. В. 2007.** *Микробиология. Биология прокариотов:* в 3 т. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского ун-та.
- Поннамперума С. В. 1966.** *Происхождение предбиологических систем.* М.: Мир.
- Скулачёв В. П. 1997.** Эволюция механизмов запасаения энергии. *Соросовский образовательный журнал* 5: 11–19.
- Турчин В. Ф. 1993.** *Феномен науки. Кибернетический подход к эволюции.* М.: Наука.
- Caetano-Anollés G., Seufferheld M. J. 2013.** The Coevolutionary Roots of Biochemistry and Cellular Organization Challenge the RNA World Paradigm. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* 23(1–2): 152–177.
- Carter C. W. Jr. 2015.** What RNA World? Why a Peptide/RNA Partnership Merits Renewed Experimental Attention. *Life (Basel)* 5(1): 294–320.

- Carter C. W. Jr., Kraut J. A. 1974.** Proposed Model for Interaction of Polypeptides with RNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 71(2): 283–287.
- Carter C. W. Jr., Wolfenden R. 2015.** tRNA acceptor stem and anticodon bases form independent codes related to protein folding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112(24): 7489–7494.
- Chivian D., Brodie E. L., Alm E. J., Culley D. E., Dehal P. S. et al. 2008.** Environmental Genomics Reveals a Single-Species Ecosystem Deep Within Earth. *Science* 322: 275–278.
- Eichenberger P., Jensen S. T., Conlon E. M., van Ooij C., Silvaggi J., Gonzalez-Pastor J. E., Fujita M., Ben-Yehuda S., Stragier P., Liu J. S., Losick R. 2003.** The σ E Regulon and the Identification of Additional Sporulation Genes in *Bacillus Subtilis*. *Journal of Molecular Biology* 327: 945–972.
- Flajnik M. F., Kasahara M. 2009.** Origin and Evolution of the Adaptive Immune System: Genetic Events and Selective Pressures. *Nature Reviews Genetics* 11(1): 47–59.
- Kritsky M. S., Kolesnikov M. P., Telegina T. A. 2007.** Modeling of Abiogenic Synthesis of ATP. *Doklady Biochemistry and Biophysics* 417: 313–315.
- Lincoln T. A., Joyce G. F. 2009.** Self-sustained Replication of an RNA Enzyme. *Science* 323: 1229–1232.
- Miller S. L. 1953.** Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions. *Science* 117: 528–529.
- Mulkidjanian A. Y. 2009.** On the Origin of Life in the Zinc World: 1. Photosynthesizing, Porous Edifices Built of Hydrothermally Precipitated Zinc Sulfide as Cradles of Life on Earth. *Biology Direct* 4: 26.
- Mulkidjanian A. Y., Galperin M. Y., Makarova K. S., Wolf Y. I., Koonin E. V. 2008.** Evolutionary Primacy of Sodium Bioenergetics. *Biology Direct* 3: 13.
- Mulkidjanian A. Y., Koonin E. V., Makarova K. S., Mekhedov, S. L., Sorokin A. et al. 2006.** The Cyanobacterial Genome Core and the Origin of Photosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103(35): 13126–13131.
- Powner M. W., Gerland B., Sutherland J. D. 2009.** Synthesis of Activated Pyrimidine Ribonucleotides in Prebiotically Plausible Conditions. *Nature* 459: 239–242.
- Powner M. W., Sutherland J. D., Szostak J. W. 2010.** Chemoselective Multicomponent One-pot Assembly of Purine Precursors in Water. *Journal of the American Chemical Society* 132: 16677–16688.
- Serganov A., Nudler E. 2013.** A Decade of Riboswitches. *Cell* 152(1–2): 17–24.
- Sharov A. A. 2016.** Coenzyme World Model of the Origin of Life. *Biosystems* 144: 8–17.
- Tkachenko A. V., Maslov S. 2015.** Spontaneous Emergence of Autocatalytic Information-coding Polymers. *The Journal of Chemical Physics* 143. URL: <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.4922545>.
- Wächtershäuser G. 2006.** From Volcanic Origins of Chemoautotrophic Life to Bacteria, Archaea and Eukarya. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 361: 1787–1806.
- Weber G. 1957.** Intramolecular Transfer of Electronic Energy in Dihydro Diphosphopyridine Nucleotide. *Nature* 180: 1409.