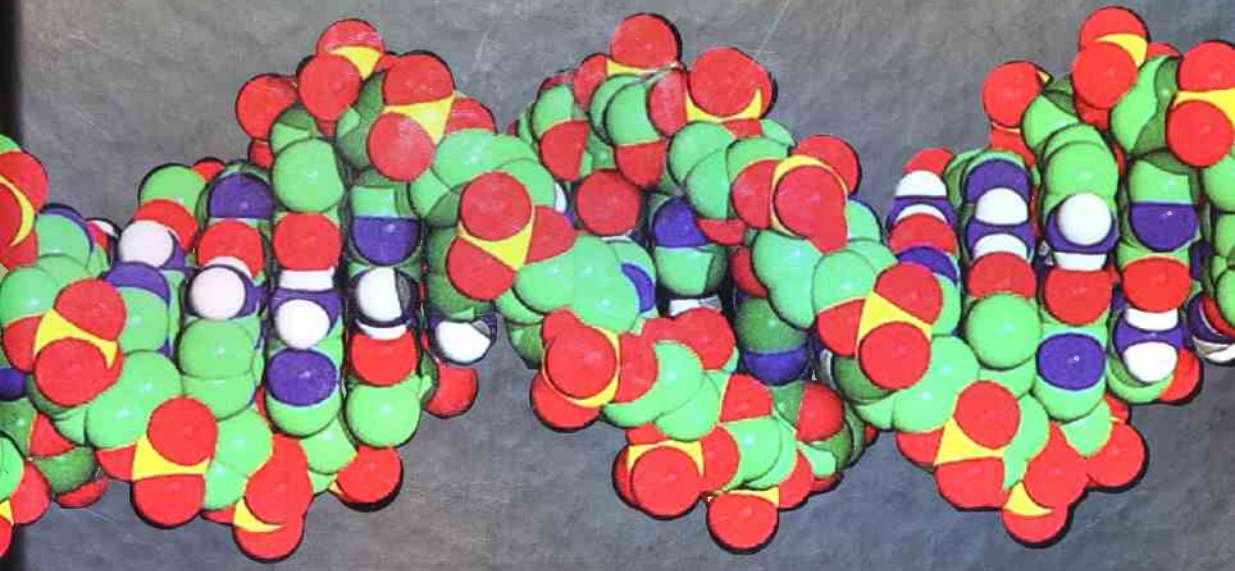
БЕСТСЕЛЕР ЗА ВЕРСІЄЮ *THE NEW YORK TIMES*

ГЕНОМ



АВТОБІОГРАФІЯ ВИДУ У 23 ГЛАВАХ

МЕТТ РІДЛІ

Автор книжки «ЕВОЛЮЦІЯ ВСЬОГО»

УДК 575-94
Р 49

Переклад і наукове редагування канд. біол. наук, доцента Центру біоінформатики і комп'ютерної біології (відділ біохімії, Університет Преторії, ПАР) О. Реви

Рідлі М.
Р 49 Геном. Автобіографія виду у 23 главах / Пер. з англ. О. Реви, З. Лобач. — К. : Видавнича група КМ-БУКС, 2018. — 408 с.

ISBN 978-617-7489-67-1

Стрімкий розвиток генетики впродовж останніх десятиліть називають не інакше як революційним. Метт Рідлі у своїй книзі «Геном» просто і доступно подає історію генетики, починаючи від перших здогадок про існування генів та завершуючи приголомшливим проривом, спричиненим розшифруванням структури ДНК молекулярними біологами Вотсоном і Кріком. Від хвороби Гантінгтона до раку, від застосування генної терапії до жахів євгеніки, автор аналізує наукові, філософські та моральні аспекти, що постають внаслідок картування геному. Ці дослідження допоможуть зрозуміти значення цього наукового відкриття для нас, наших дітей і людства загалом.

УДК 575-94

ISBN 978-617-7489-67-1

Ця книжка присвячується моїм батькам і дітям

ПОДЯКИ

Лише взявшись до написання подяк, я зрозумів, скількох людей мені довелося потурбувати і відірвати від справ своїми нескінченними запитаннями, дзвінками та електронними листами. І всюди я знаходив підтримку, уважність і доброзичливе ставлення. Важко пригадати ім'я кожного, однак вважаю за свій обов'язок висловити щиру подяку моїм колегам та вірним помічникам: Біллу Амосу (Bill Amos), Розалінді Арден (Rosalind Arden), Крістоферу Бедкоку (Christopher Badcock), Розі Беддінгтон (Rosa Beddington), Давиду Бентлі (David Bentley), Рею Бленчарду (Ray Blanchard), Сему Бріттану (Sam Brittan), Френсісу Кріку (Francis Crick), Герхарду Крістофорі (Gerhard Cristofori), Полу Девісу (Paul Davies), Баррі Діксону (Barry Dickson), Річарду Дурбіну (Richard Durbin), Джиму Едвардсону (Jim Edwardson), Мирні Гопник (Myrna Gopnik), Ентоні Готлібу (Anthony Gottlieb), Діну Хамеру (Dean Hamer), Ніку Гасті (Nick Hastie), Бретту Голланду (Brett Holland), Тоні Інграму (Tony Ingram), Мері Джеймс (Mary James), Гармке Кеммінгу (Harmke Kamming), Теренсу Кейлі (Terence Kealey), Арнольду Левіну (Arnold Levine), Коліну Меррітту (Colin Merritt), Джеффрі Міллеру (Geoffrey Miller), Грейму Мітчісону (Graeme Mitchison), Андерсу Моллеру (Anders Moller), Оліверу Мортону (Oliver Morton), Кіму Насмісу (Kim Nasmyth), Саші Норрис (Sasha Norris), Марку Пейджелу (Mark Pagel), Роуз Патерсон (Rose Paterson), Девіду Пенні (David Penny), Маріон Петрі (Marion Petrie), Стівену Пінкеру (Steven Pinker), Роберту Пломіну (Robert Plomin), Ентоні Пулу (Anthony Poole), Крістін Рис (Christine Rees), Джанет Россант (Janet Rossant), Марку Рідлі (Mark Ridley), Роберту

Саполскі (Robert Sapolsky), Тому Шекспіру (Tom Shakespeare), Анціно Сільве (Ancino Silva), Лі Сильверу (Lee Silver), Тому Страхану (Tom Strachan), Джону Салстону (John Sulston), Тіму Туллі (Tim Tully), Томасу Фогту (Thomas Vogt), Джиму Вотсону (Jim Watson), Еріку Вішаусу (Eric Wieschaus) і Яну Вілмуту (Ian Wilmut).

Я вдячний моїм колегам, що працюють зі мною в Міжнародному центрі життя (International Center for Life) над реалізацією проекту «Геном людини». Без їхньої підтримки та глибоких знань у різних галузях біології та генетики мені навряд чи вдалося б написати цю книжку. Передусім хочу подякувати Аластеру Боллсу (Alastair Balls), Джону Барну (John Burn), Лінді Конлон (Linda Conlon), Яну Феллсу (Ian Fells), Ірені Нігуіст (Irene Nyguist), Нейлу Саллівану (Neil Sullivan), Елспету Віллсу (Elspeth Wills) і багатьом іншим.

Деякі частини розділів уже були опубліковані в газетах і журналах. Я вдячний редакторам Чарльзу Муру (Charles Moore) з *Daily Telegraph* і Девіду Гутхарту (David Goodhart) з *Prospect* за надану допомогу.

Мій агент Фелісіті Браян (Felicity Bryan) — справжнє втілення ділового ентузіазму. А мій рукопис перетворився на книжку лише після того, як три літературних редактори попрацювали над текстом, обійшовшись з ним безжально, але справедливо (тепер я в цьому переконаний). Дякую вам, Крістофере Поттер (Christopher Potter), Маріоне Маннекер (Marion Manneker) і Мартене Карбо (Marten Carbo).

Однак найщиріші та найтепліші слова подяки я адресую своїй коханій дружині Ані Галберт (Anya Hurlbert).

ВСТУП

Геном людини — повний набір генів, що визначають наш зовнішній вигляд і внутрішню будову, — упакований у 23 пари хромосом. Хромосоми нумерують в порядку зменшення їхнього розміру, від найбільшої (1-ї) до найменшої (22-ї) пари. Однак із цього ряду випадають статеві хромосоми: у жінок — дві великі хромосоми X, а в чоловіків — одна X, а інша, маленька, Y. За своїм розміром хромосома X розташовується між 7-ю та 8-ю хромосомами, хромосома Y — найменша в геномі.

Саме число 23 ніякого біологічного значення не має. У деяких видів, зокрема в наших найближчих родичів — людиноподібних мавп, хромосом більше, у інших видів їх менше. Групування взаємопов'язаних генів, або генів, що виконують однакові функції, також не є обов'язковим. Ось чому я кілька років тому, схилившись якось над своїм ноутбуком, був такий вражений думкою мого колеги, еволюційного біолога Девіда Хейга (David Haig), про те, що йому найбільше до вподоби 19-а хромосома. «На ній зібрані шалапутні гени», — сказав він. Досі я ніколи не чув про таку персоналізацію хромосом. Я завжди вважав їх простими наборами випадково дібраних генів. Однак влучне зауваження Хейга міцно засіло в моїй голові. Чому б мені не написати історію геному людини, переходячи від хромосоми до хромосоми і добираючи такі гени, які втілювали б «характер» кожної з них? Так само створював свою автобіографію Прімо Леві (Primo Levi), у якій видатний хімік представив історію свого життя у вигляді елементів періодичної таблиці Менделєєва. Кожний розділ книги мав назву одного з хімічних елементів, який так чи інакше фігурує в його розповіді.

Я почав уявляти собі геном людини як своєрідну автобіографію. У геномі за допомогою генетичного коду записані всі мінливості і досягнення еволюції нашого виду, починаючи від найдавніших геологічних епох. У нас є гени, які практично не змінилися відтоді, як в кембрійському баговинні заворушилася перша жива одноклітинна істота. Деякі гени з'явилися, коли наші предки були хробаками, інші ж — коли вони стали рибами. Відповідні гени дають змогу визначити, де і коли наші предки пережили епідемію страшної хвороби. А ще є гени, за допомогою яких можна простежити міграції людей на Землі за останні тисячоліття. Наш геном — це літопис виду, складання якого розпочалося чотири мільярди років тому і триває до сьогоднішнього дня.

Прімо Леві (1919–1987) — італійський хімік, відомий також своєю літературною та громадською (антифашистською) діяльністю. Автор посилається на книгу Прімо Леві *The Periodic Table (short story collection)*, яку було видано у 1975 році.

Я записав у стовпчик усі 23 хромосоми і навпроти кожної з них позначив певну сторону людського буття. Потім, перебираючи ген за геном, я відшукував ті з них, які відповідали б тематиці, заданій для цієї хромосоми. Скільки разів відчай охоплював мене, коли я не знаходив потрібного гена або знаходив його не на тій хромосомі. Я довго гадав, як вчинити зі статевими хромосомами. Нарешті вирішив розмістити їх після 7-ї хромосоми, відповідно до розмірів хромосоми X. Ось чому останній, 23-й, розділ цієї книжки має назву «Хромосома 22».

Можливо, мій підхід до написання книжки введе читача в оману. Дехто, наприклад, може подумати, що перша хромосома була першою в людському геномі, а це зовсім не так. Або що 11-а хромосома відповідає виключно за становлення людської особистості. Це також не відповідає дійсності. У геномі людини налічується від 60 до 80 тисяч генів. Я не міг у цій книзі розповісти про всі гени, хоч би тому, що на цей час описано лише трохи більше восьми

тисяч (але щороку кількість відкритих генів зростає приблизно на сотню). Крім того, більшість генів були б не цікаві читачам, бо вони лише відіграють нехитру роль стрілочників на численних перехрестях біохімічних шляхів.

Автор наводить доволі застарілі розрахунки кількості генів у геномі людини. Подальші дослідження показали, що більшість дільниць геному, які нагадували гени, насправді виявилися помилковими псевдогенами. Рік у рік кількість справжніх генів у геномі людини швидко скорочувалася. У сучасних публікаціях мова йде про близько 21 тисячу генів, але і ця кількість ймовірно є завищеною (http://book.bionumbers.org/how-many-genes-are-in-a-genome/).

Мета цієї книжки — провести швидку, але захопливу екскурсію по геному людини із зупинками в найяскравіших місцях, які найбільш вичерпно можуть розповісти нам про нашу історію. Ми з вами — щасливе покоління, якому довелося вперше розкрити книгу людського геному. Завдяки можливості зазирнути в геном ми отримали більше відомостей про наші витоки, еволюцію та природу, ніж це дали змогу зробити всі попередні наукові відкриття. Генетика наших днів суттєво вплинула на розвиток антропології, психології, медицини, палеонтології і багатьох інших галузей науки. Я не стверджую, що все в людині визначається виключно генами, але варто сказати, що гени так чи інакше впливають на всі сторони нашого життя.

У цій книжці наведено багато фактів, виявлених під час реалізації проекту «Геном людини», хоча основної мети проекту — картування всіх генів на хромосомах — ми не порушуватимемо. Проект ще не завершений, але немає жодних сумнівів, що до кінця цього десятиліття ми побачимо принаймні першу чернетку генетичної карти людини. Дивно, як мало часу минуло від практично незнання до створення повного реєстру всіх генів. Певен, що зараз відбувається великий злам в історії нашої цивілізації. Те, що було таємницею життя за сімома печатками, протягом кількох

десятиліть стало дійсністю. І ми — перше покоління, яке підняло завісу таємниці. Ми з вами стоїмо край порога нових приголомшливих відкриттів, а також перед новими загадками. Це і є темою моєї книжки.

СТИСЛИЙ СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

У цьому підрозділі я поясню в оповідній формі значення деяких термінів, які використовуються в генетиці. Побіжно перегляньте підрозділ, а потім, коли зустрінете в книжці незрозумілий термін, поверніться до цього словника. Кількість термінів у сучасній генетиці величезна. Я намагався якнайбільше скоротити використання термінів у цій книжці, однак без деяких понять обійтися неможливо.

Людський організм складається майже зі 100 трильйонів (мільйон мільйонів) клітин. Діаметр більшості з них не перевищує десятої частки міліметра. Всередині кожної клітини є темне ущільнене тіло, яке називають *ядром*. Повний набір генів називають *геномом*. У ядрі міститься два геноми — один від матері, інший від батька. (Винятком є статеві клітини, що містять лише один геном, і червоні кров'яні клітини, взагалі позбавлені ядра.) Кожен геном містить близько 60–80 тисяч генів, зібраних на різних *хромосомах*. (Як ви пам'ятаєте, у людини 23 пари хромосом.) Гени материнського і батьківського геномів завжди мають деякі відмінності, як наслідок в одних людей очі блакитні, в інших — карі. Від батька до дитини передається тільки один геном, але перед тим між материнськими і батьківськими хромосомами відбувається обмін ділянками — *рекомбінація*.

Уявімо собі, що геном — це така собі куховарська книга.

- Книга складається із 23 розділів, які називаються *хромосомами*.
- Кожен розділ містить тисячі «рецептів» білків, що називаються *генами*.

- Текст кожного рецепта складається з «абзаців», так званих *екзонів*, які перериваються «рекламними банерами» — *інтронами*, що ніяк не пов'язані з рецептом.
- Текст «рецептів» записаний «словами» — *кодонами*.
- Кожне «слово» складається з «букв» — *нуклеотидів*.

У книзі нашого геному мільярд «слів», тобто у п'ять тисяч разів більше, ніж у цій книжці, або у 800 разів більше, ніж у Біблії. Якщо я називатиму кожен нуклеотид геному зі швидкістю одне слово за секунду протягом восьми годин щодня, то на це знадобиться століття. Якщо записати геном людини в один рядок буква за буквою, виділивши під кожну букву по 1 мм, то довжина рядка дорівнюватиме довжині річки Дунай. Це гігантський документ, неймовірна за своїм обсягом книга рецептів приготування всього, що є в нашому організмі. І попри все геном вміщується всередині мікроскопічного ядра клітини, яке вільно розміститься на кінчику голки.

Подання геному у вигляді книги — це не просто метафора. Між ними є багато спільного. У книжці інформація записується рядком дискретних знаків із заданим напрямком читання. Інформація кодується за допомогою комбінації обмеженого числа символів (алфавіту), в результаті чого утворюється величезна кількість слів (лексикон). У геномі все відбувається так само. Однак є невелика відмінність: український текст завжди читається зліва направо, а гени на хромосомі можуть зчитуватися в різних напрямках, проте ніколи — в обох одразу. (В літературі геном інколи ще порівнювали з копіркою. Однак це не вдале порівняння: по-перше, в наш комп'ютерний час вже мало хто знає, що таке копіювальний папір, а по-друге — це порівняння неправильне за своєю суттю. Аркуш паперу з фарбувальним шаром становить собою не лінійну структуру, а двомірну, в якій інформація не зчитується, а відтискується.)

Ще одна відмінність полягає в тому, що слова у книжках можуть мати різну довжину, а кожне «слово» генетичного коду завжди має довжину в три нуклеотиди, які позначаються такими

буквами: A (аденін), C (цитозин), G (гуанін) і T (тимін). Окрім того, текст геному записаний не на папері, а інкрустований у довгий полімерний ланцюг залишків цукру рибози і фосфорної кислоти, знаний як ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота). Кожна хромосома становить собою пару довгих (дуже довгих) спірально закручених ниток ДНК, в яких букви-нуклеотиди мають вигляд бічних відгалужень, обернених один до одного.

Геном — це дуже «розумна» книга, яка за сприятливих умов може самостійно копіюватися і читатися без будь-якої сторонньої участі. Копіювання геному називають *реплікацією*, а зчитування «рецептів» для приготування білків — *трансляцією*. Реплікація можлива завдяки важливій властивості нуклеотидів — їхній здатності утворювати пари: A і T тяжіють одне до одного, так само поводяться G і C. Як наслідок одноланцюгова молекула ДНК може бути затравкою для утворення своєї комплементарної копії: до нуклеотиду A прикріплюється нуклеотид T, до T — A, до G — C, а до C — G. Згодом парні нуклеотиди зшиваються в новий ланцюг ДНК. Саме у вигляді *подвійної спіралі* вихідного і комплементарного ланцюгів ДНК представлена в хромосомах.

Копія комплементарного ланцюга ДНК повертає нас до вихідної послідовності нуклеотидів. Наприклад, послідовність ACGT копіюється в комплементарну послідовність TGCA, а та, своєю чергою, ще раз копіюється в ACGT. Завдяки цьому ДНК може передаватися в незмінному вигляді від покоління до покоління, зберігаючи записану в ній інформацію.

Трансляція — це більш складний процес. Спочатку на основі тих самих принципів комплементарності нуклеотидів відбувається копіювання ділянки ДНК (*транскрипція*) в молекулу РНК. За хімічним складом РНК лише трохи відрізняється від ДНК. Це така сама лінійна послідовність нуклеотидів, де замість букви T (тиміну) використовується буква U (урацил). Одноланцюгову молекулу РНК, скопійовану з ДНК, називають *інформаційною* РНК. Ця молекула негайно піддається складним ферментативним змінам,

в результаті яких з неї вирізаються інтрони, а екзони зшиваються в нову послідовність (*сплайсинг* інформаційної РНК).

Потім готова інформаційна РНК захоплюється у клітині мікроскопічними тільцями — *рибосомами*, які самі частково побудовані з РНК. Рибосома переміщується вздовж інформаційної РНК, долаючи за крок один кодон, і перетворює генетичний код на букву іншого алфавіту, що складається із 20 різних амінокислот. Амінокислоти доставляються до місця збирання за допомогою невеликих молекул *транспортних* РНК. (Кожна амінокислота має свою транспортну РНК.) У міру того як рибосома просувається вздовж інформаційної РНК, зростає ланцюг приєднаних амінокислот, послідовність яких точно збігається з послідовністю відповідних кодонів у гені. Після завершення трансляції усієї інформаційної РНК ланцюг амінокислот згортається в тривимірну структуру, форма і властивості якої повністю визначаються послідовністю амінокислот. Так утворюється нова хімічна сполука — *білок*, або *протеїн*.

Майже все, з чого складається наш організм, від волосся до гормонів, — це білки або продукти їхньої хімічної активності. Зі свого боку, кожен білок — це трансльований ген. Усі біохімічні реакції в організмі проходять під контролем специфічних білків — *ферментів*. Навіть процеси копіювання та сполучення молекул ДНК і РНК — реплікація і транскрипція — так само знаходяться під контролем білків. Білки беруть участь в регуляції зчитування генів. Щоб запустити транскрипцію, регуляторні білки прикріплюються до спеціальних ділянок ДНК на початку гена — *промоторів* і *енхансерів*. У кожній тканині організму працюють лише чітко визначені гени.

Під час реплікації генів інколи виникають помилки. Буква (нуклеотид) може бути пропущена або замінена іншою буквою. Іноді цілий фрагмент ДНК може бути подвоєний, пропущений або обернений на 180°. Такі явища називають *мутаціями*. Більшість мутацій ніяк не проявляються. Наприклад, коли відбувається заміна одного кодону іншим, який кодує приєднання тієї

самої амінокислоти. (Чотири нуклеотиди по три в кожному кодоні утворюють 64 комбінації, які кодують лише 20 амінокислот. Через те багато амінокислот кодуються кількома кодонами.)

Людство за одне покоління накопичує близько 100 нових мутацій. Може видатися, що це не так вже й багато, адже в геномі людини більше мільйона кодонів. Та навіть одна мутація у невдалому місці може виявитися фатальною.

Немає правил без винятків.

- Не всі гени людини знаходяться на її 23 хромосомах. Частина генів міститься всередині мікроскопічних клітинних включень, так званих *мітохондрій*. Ці гени успадковані ще в ті часи, коли мітохондрії були бактеріями, здатними існувати самостійно.
- Не всі гени є фрагментами молекули ДНК. Гени деяких вірусів записані в молекулі РНК.
- Не всі гени кодують білки. Кінцевими продуктами деяких генів є молекули РНК, зокрема рибосомальні і транспортні РНК.
- Не всіма біохімічними реакціями керують білки. У деяких реакціях роль каталізаторів відіграють молекули РНК.
- Не всі білки кодуються одним геном. У побудові деяких білків беруть участь кілька генів. І навпаки, один ген може кодувати кілька білків внаслідок альтернативного сплайсингу інформаційної РНК.
- Не всі 64 кодони визначають амінокислоти. Три з них, так звані стоп-кодони, означають кінець трансляції.
- І наостанок, не всі фрагменти ДНК є частинами генів. Навпаки, велика частина ДНК у хромосомах — це випадкові послідовності нуклеотидів або численні повтори, які рідко транскрибуються в інформаційні РНК або ніколи не транскрибуються. Таку ДНК називають *нісенітною* або *егоїстичною*.

Це той мінімум, який вам потрібно знати. Тепер ми можемо долучитися до екскурсії геномом людини.

ВІД РЕДАКТОРА ПЕРЕКЛАДУ

Стрімкий розвиток генетики протягом двох останніх десятиріч називають не інакше як революцією. Починаючи з 1990-х років, коли в практику увійшли нові методи ампліфікації (копіювання ділянок хромосоми в лабораторних умовах) і секвенування (розшифрування) ДНК, кожен рік приносить більше відкриттів, ніж їх було зроблено за всі попередні роки, відтоді як Мендель відкрив свої перші закони спадковості. Генетика наразі розвивається так стрімко, що встежити за тим, як змінюються наші уявлення про фундаментальні основи життя і спадковість, не встигає не лише широкий загал, а й фахівці. Це породжує безліч чуток і домислів про страшних мутантів, яких підступні вчені штампують у своїх лабораторіях, натомість вражаючі відкриття нових методів діагностики і лікування генетичних захворювань, зокрема раку, залишаються непоміченими або незрозумілими. Книга Метта Рідлі (Matt Ridley) дуже актуальна. Автор просто і доступно подав історію генетики, починаючи від перших здогадок та завершуючи приголомшливим проривом, спричиненим відкриттям структури ДНК Вотсоном і Кріком. Рідлі не обмежується сухими фактами з наукових публікацій. Він на диво точно передає атмосферу неформальних наукових дискусій, коли вчені, незважаючи на критику суворих рецензентів, дають собі волю, висловлюючи ризиковані гіпотези і різко критикуючи своїх опонентів. Англійською мовою книжка побачила світ наприкінці 1999 року, напередодні нового тисячоліття. Я добре пам'ятаю, як придбав цього ж року цю щойно видану книгу у книгарні недалеко від Веверлі Бридж у Единбурзі. На той час у книзі були представлені передові

досягнення генетики людини, які автор виклав простою і легкою для розуміння мовою. Не так багато часу, якщо міряти час людським віком, минуло з дня видання книги. Але ж як далеко наші знання у царині генетики людини просунулися за цей час. Деякі гіпотези, про які пише Рідлі, підтверджені експериментально, інші виявилися помилковими. Попри те книга *Genome: The Autobiography of a Species in 23 Chapters*, як і раніше, посідає верхні позиції в рейтингах продажів у всьому світі. Вона містить те, що не застаріває: дух наукових відкриттів та історію генетики, представлену з усім драматизмом суперечок, дискусій, осяянь одних вчених і чорної заздрості інших.

У цей період сталося багато нових відкриттів, що змінили наші уявлення стосовно тих питань, які Рідлі висвітлив у своїй книжці. Щоб привести книжку у відповідність до сучасного рівня знань, у текст було додано врізки, де згадуються нові відкриття і наводиться довідкова інформація. Врізки мають такий вигляд:

Зміни в гені *sonic hedgehog* призвели до того, що предки китів і дельфінів позбулися задніх кінцівок (Thewissen J. G. et al. 2006. *Developmental basis for hindlimb loss in dolphins and origin of the cetacean bodyplan*. PNAS, 103(22): 8414–8418).

Хромосома 1

ЖИТТЯ

Спочатку було *Слово*. *Слово* повернуло у свою віру доісторичне море і з його допомогою почало безперервно копіювати себе. *Слово* знайшло спосіб трансформувати хімічні сполуки таким чином, щоб зациклити і зафіксувати слабкі завихрення в неперервному потоці ентропії, зародивши життя. *Слово* перетворило неживу і пустельну поверхню планет на квітучий рай. І насамкінець, *Слово* визріло в хитру штуку — мозок людини, який виявився здатним осягнути це *Слово*.

Хитра штука в моїй черепній коробці щоразу застигає у здивуванні, тільки-но я починаю думати про появу і розвиток життя на Землі і про своє місце в цьому житті. Як так сталося, що чотири мільярди років еволюції призвели до того, що в один щасливий день я з'явився на світ. Серед п'яти мільйонів видів, що населяють Землю, мені пощастило народитися наділеним свідомістю. Серед семи мільярдів людей на планеті я був удостоєний честі народитися в країні, де вперше вдалося осягнути це *Слово*. Я був народжений лише п'ять років потому і лише у двох сотнях миль від того місця, де двоє представників мого виду встановили структуру ДНК, розкривши таким чином найбільший і надзвичайно простий секрет Всесвіту. Можете кепкувати з мене. Вважайте мене смішним матеріалістом, що молиться перед трибуквеним акронімом. Але зійдіть зі мною до витоків появи життя з мертвої матерії, і я впевнений, що зможу вселити у вас безмірне зачарування цим *Словом*.

«Оскільки земля і океани, вочевидь, були заселені рослинними організмами задовго до появи тварин і багато родин тварин з'явилися раніше за інші родини, чи не можемо ми зробити висновок, що одна і тільки одна з ниток життя була першоджерелом усіх інших форм живих організмів на Землі?» — запитував у 1794 році поет, лікар і всебічно освічена людина Еразм Дарвін (Erasmus Darwin. 1794. *Zoonomania: or the laws of organic life*. Vol. II, p. 244. Third ed. 1801. J. Johnson, Лондон). Це прозріння, з огляду на час, коли воно з'явилося, вражає не лише тому, що було висловлено припущення про наявність єдиного джерела всіх органічних форм життя (цю ідею через 65 років розвине у своїй книзі Чарльз — онук Еразма Дарвіна), дивує також використання дивного словосполучення — «нитка життя». В основі життя справді лежить нитка.

Але як нитка може зробити щось живим? Життя — вельми слизьке і невловиме поняття для тих, хто хоче дати йому визначення. Живі організми мають здатність розмножуватися і впорядковувати матерію. У кролика народжуються кролики. Кульбаба дає життя кульбабі. Однак кролик може робити й інші не менш дивовижні речі. Він їсть траву і перетворює хаос навколишнього світу на власні тканини, що мають складну організацію. Проте другий закон термодинаміки стверджує, що в закритих системах розвиток відбувається в напрямі від порядку до безладу. Порушення закону не відбувається, бо кролик не є закритою системою. Кролик здатний впорядковувати матерію, з якої складається його тіло, тільки завдяки витратам величезної кількості енергії. Як влучно зауважив Ервін Шредінгер (Erwin Schrödinger), живі істоти «п'ють упорядкованість» з навколишнього середовища.

Ервін Шредінгер (1887–1961) — лауреат Нобелівської премії в галузі фізики. Він народився в Німеччині, довго жив у Австрії, але своїми працями прославився в Оксфорді (Англія), стояв біля витоків відкриття ДНК. Вище наводиться цитата з його книги *What is Life?* («Що таке життя?»).

Обидві властивості живого реалізуються лише за наявності інформації щодо того, як це робиться. Здатність до розмноження стає можливою завдяки наявності плану побудови нового організму. План побудови кроляти знаходиться в яйцеклітині кролика. Своєю чергою, здатність до впорядкування матерії за допомогою метаболізму також ґрунтується на позитивній інформації — плані організації тканин і систем організму. Дорослий кролик з його здібностями до розмноження і метаболізму призначається до цього ниткою ДНК яйцеклітини, так само, як пиріг є детермінованим рецептом куховарської книги. Ця ідея перегукується з висловлюванням Аристотеля в тому, що «суть» курчати схована в яйці, а жолудь наділено планом майбутнього дуба. Туманні уявлення Аристотеля про інформатику, поховані під нашаруваннями наступних поколінь фізиків-механіків, були повернуті до життя в дослідженнях сучасних генетиків. Як пожартував Макс Дельбрюк (Max Delbrück), грецьких мудреців варто було б нагородити Нобелівською премією посмертно за відкриття ДНК (Campbell J. 1983. *Grammatical man: information, entropy, language and life*. Allen Lane, London).

Макс Дельбрюк (1906–1981) народився в Берліні, однак наукову кар'єру зробив у США. У 1969 році був удостоєний Нобелівської премії за створення математичної моделі мутацій у мікроорганізмів.

Нитка ДНК — це лист, записаний за допомогою алфавіту хімічних сполук, так званих нуклеотидів. Одна буква — один нуклеотид. Неймовірно просто, навіть не віриться, що код життя записаний символами, які ми можемо вільно прочитати. Так само, як в англійському тексті, генетичний код є рядком символів. Як і в звичайному тексті, символи алфавіту цілком тотожні, значення ж мають лише їхні комбінації. Навіть більше, мова ДНК простіша за людську мову, оскільки генетичний алфавіт складається лише з чотирьох букв: A, C, G і T.

Дивовижно, як людям вдалося осягнути алфавіт життя. У першій половині XX століття запитання «Що таке ген?» не давало спокою біологам. Здавалося, що людство ніколи не знайде відповіді на це питання. Давайте повернемося навіть не в 1953 рік, коли було відкрито симетричну структуру ДНК, а ще на 10 років раніше, у 1943 рік. Ті, кому судилося через 10 років розкрити таємницю життя, в той час працювали зовсім над іншими темами. Френсіс Крік (Francis Crick) розробляв морську міну в лабораторії неподалік Портсмута. Тоді ж п'ятнадцятирічний Джеймс Вотсон (James Watson) саме вступив до Чиказького університету — він вирішив присвятити своє життя орнітології. Моріс Вілкінс (Maurice Wilkins) брав участь у створенні атомної бомби в США. Розалінда Франклін (Rosalind Franklin) вивчала структуру кам'яного вугілля за програмою уряду Великої Британії.

У тому ж 1943 році в Освенцімі Йозеф Менгеле (Josef Mengele) як гротескну пародію на наукові дослідження проводить нелюдські експерименти над близнюками. Менгеле намагається розібратися зі спадковістю, проте його теорія євгеніки виявилася сліпою і безплідною гілкою, відкинутою майбутньою наукою.

У Дубліні в 1943 році видатний фізик Ервін Шредінгер, що втік від Менгеле і йому подібних, виступає в коледжі Триніті із серією лекцій на тему «Що таке життя?». Він намагається позначити проблему. Йому відомо, що секрет життя зберігається у хромосомі: «Саме хромосоми ... містять щось на зразок коду, який повністю визначає майбутню будову і розвиток індивідуума, а також його функціонування в зрілому віці». Ген, на думку Шредінгера, такий малий, що не може бути нічим іншим, як великою молекулою. Це прозріння пізніше надихне ціле покоління вчених, зокрема Кріка, Вотсона, Вілкінса і Франклін, на вивчення проблеми, яка виявилася цілком розв'язуваною. Наблизившись упритул до відповіді, Шредінгер раптом звертає вбік. Він вважає, що секрет передавання спадковості за допомогою молекул полягає в його улюбленій квантової теорії і, знаджений цією марою, заходить у глухий кут.

Секрет життя не має нічого спільного з квантовою теорією. Фізика тут ні до чого (Schrödinger E. 1967. *What is life? Mind and matter.* Cambridge University Press, Cambridge).

У Нью-Йорку в 1943 році шістдесятилітній канадський вчений Освальд Евері (Oswald Avery) завершує грандіозний експеримент, який доводить причетність ДНК до спадковості. Провівши низку складних експериментів, він показав, що бактерію, яка викликає пневмонію, можна трансформувати з незагрозливої форми в агресивну, обробивши її деякими хімічними препаратами. Евері довів, що передавання ознаки пов'язано виключно з очищеною ДНК. У науковій статті він виклав своє відкриття в такій обережній формі, що його суть мало хто зміг зрозуміти, і то значно пізніше. Лише в своєму листі братові, написаному в 1943 році, Евері дозволив собі висловитися більш відкрито: «Якщо ми маємо рацію (що, безумовно, наразі ще не доведено), то з цього випливає, що нуклеїнова кислота (ДНК) не тільки структурно необхідна, а є також функціонально активною субстанцією, яка визначає біохімічну активність і специфічні характеристики клітин. Інакше кажучи, стає можливим завдяки певним хімічним субстанціям цілеспрямовано змінювати клітини і робити ці зміни успадкованими. Те, про що генетики мріяли довгі роки (Judson H. F. 1979. *The eight day of creation.* Jonathan Cape, London).

Евері майже вдалося розкрити секрет життя, та він все ще мислить категоріями хімії. «Все життя — це хімія» — таке припущення висловив у 1648 році Ян Баптист ван Гельмонт (Jan Baptista van Helmont). «Принаймні частина життя — це хімія», — додав Фрідріх Велер (Friedrich Wöhler) у 1828 році, коли йому вдалося синтезувати сечовину із хлориду амонію та ціаніду срібла, зруйнувавши таким чином високу стіну, що розділяла світи хімії та біології. До цього вважалося, що сечовина — це речовина, властива тільки живій матерії, і що її неможливо синтезувати з простих хімічних сполук. Уявлення про те, що життя — це хімія, справедливе, але нудне, як і висловлювання з приводу того, що футбол — це фізика.

Життя можна представити як хімію лише трьох елементів — водню, вуглецю та кисню, на частку яких припадає 98% живої маси. Однак біологія вивчає такі складні вияви життя, як спадковість, — ось що їх цікавить, а не хімічний склад. Еверi не може зрозуміти, що такого є в хімічній молекулі ДНК, що могло б пояснити явище спадковості. Відповідь буде знайдено не в галузі хімії.

В англійському місті Блетчлі (Bletchley) в 1943 році засекречений видатний математик Алан Тюрінг (Alan Turing) наблизився до найвизначнішого відкриття — принципу роботи обчислювальної техніки. Розібравшись із тим, як працює німецька військова шифрувальна машина Лоренца, Тюрінг створює перший комп'ютер, який він назвав *Colossus*. В основу універсальної обчислювальної машини Тюрінга покладено програму, що була здатна змінюватися і зберігатися. Ніхто в той час не усвідомив, навіть сам Тюрінг, що він, імовірно, найближче підійшов до розкриття таємниці життя. Спадковість — це програма, що змінюється і зберігається, а метаболізм — універсальна машина. Між собою їх пов'язує код — система абстрактних повідомлень, які можуть бути записані будь-де — в хімічних речовинах, фізичних явищах або навіть в нематеріальній формі. Основний секрет полягає у самовідтворенні. Усе, що може використовувати ресурси навколишнього світу для копіювання самого себе, є формою життя. А найбільш вірогідною формою життя може бути повідомлення з символів у вигляді чисел або слів (Hodges A. 1997. *Turing*. Phoenix, London).

Інформацію, кодовану за допомогою символів, ще називають дигітальною від англійського терміну *digital*, який перекладається як «числовий код» або «повідомлення», що не зовсім правильно, позаяк код може складатися не лише із цифр, а й з будь-яких дискретних символів — букв, знаків, нуклеотидів.

У Нью-Джерсі в 1943 році тихий і сором'язливий філолог Клод Шеннон (Claude Shannon) розмірковує над ідеєю, що

прийшла йому в голову в Принстоні (Princeton) кілька років тому. Ідея Шеннона полягає в тому, що інформація й ентропія є двома боками однієї монети, й обидва мають тісний зв'язок з енергією. Що менше ентропії в системі, то більше в ній сховано інформації. Парова машина може спрямувати енергію вугілля в механічне обертання валу лише тому, що машина має великий *інформаційний зміст*, наданий їй конструктором. Те саме відбувається з людським тілом. У голові Шеннона інформаційна теорія Аристотеля поєдналася з механікою Ньютона. Так само, як Тюрінг, Шеннон мав лише базові уявлення про біологію. Однак його ідеї були набагато ближчими до секрету життя, ніж розмірковування хіміків і фізиків. Інформаційний вміст системи під назвою людське тіло — це ДНК (Campbell J. 1983. *Grammatical man: information, entropy, language and life*. Allen Lane, London).

Спочатку було *Слово*, і це слово було не ДНК. ДНК з'явилася пізніше, коли відбувся поділ праці на біохімічну активність і зберігання інформації: *метаболізм* і *реплікацію*. Проте ДНК зберегла в собі відбиток першого *Слова*, дбайливо пронісши його крізь усі геологічні епохи до сьогодення.

Уявімо, що ми розглядаємо ядро яйцеклітини людини під мікроскопом. Давайте розташуємо 23 хромосоми геному людини в ряд за їхніми розмірами: від найбільшої зліва до найменшої справа. Тепер максимально посилимо збільшення мікроскопа і зосередимо увагу на найбільшій хромосомі, яку заради зручності назвемо першою. Усі хромосоми поділяються перетяжкою на довге і коротке плече. У ділянці перетяжки розташований пластинчастий утвір — центромера. На довгому плечі хромосоми 1 поряд із центромерою ми побачимо численні повтори із 120 букв (A, C, G і T). Кожен повтор відділений ділянкою випадково дібраних букв, за яким починається новий повтор 120-буквеного тексту. Разом таких повторів може бути близько ста. Найімовірніше, саме ці повтори і є залишками того першого *Слова*.

Цей повторюваний «абзац» тексту є маленьким геномом і водночас найактивнішим з усіх генів людини. Сто двадцять букв тексту копіюються в невелику молекулу, відому як 5S РНК. Ця молекула об'єднується ще з кількома білками і молекулами РНК, ретельно підігнаними одне під одного, внаслідок чого утворюється *рибосома* — машина трансляції генів у білки, зокрема в ті білки, які здійснюють реплікацію ДНК. Отже, білки — це засіб копіювання генів у нові гени, а гени — засіб копіювання білків у нові білки. Рецепти використовуються, щоб приготувати їжу, а їжа потрібна для написання нових рецептів. Життя — це нескінченна низка перетворень двох типів хімічних сполук — білків і ДНК.

Білки втілюють в собі такі прояви життя, як метаболізм, дихання і поведінка, а ДНК — спадковість, реплікацію, розмноження, стать — усе, що біологи називають *генотипом*. Одне не може існувати без іншого. Так само, як у прикладі з яйцем і куркою. Що було першим, ДНК чи білок? Навряд чи це була ДНК, бо ДНК — це абсолютно безпорадний, пасивний фрагмент комп'ютерної програми, нездатної до каталізу хімічних реакцій. Однак це і не білок, оскільки білки — чиста хімія, нездатна до самовідтворення. Так само складно уявити, щоб ДНК могла спонтанно породити білок, чи навпаки. Це питання так би й залишилося невирішеним, якби *Слово* не залишило свого ледь помітного відбитку на нитці життя — молекули РНК. У випадку з яйцем та куркою можна припустити, що яйце було раніше, оскільки динозаври, предки птахів, вже відкладали яйця. Так і в суперечці між білком і РНК все більше свідчень на користь того, що РНК передувала білкам.

РНК — це та хімічна субстанція, яка зв'язує між собою ДНК і білки. Тепер РНК використовується в клітині головним чином як проміжне повідомлення для трансляції коду ДНК в послідовність амінокислот у білку. Та майже немає сумніву, що саме РНК була попередницею обох — білка і ДНК.

Слово було РНК. Є п'ять свідчень того, що РНК з'явилася раніше, ніж білки і ДНК.

1. Навіть тепер хімічні інгредієнти молекули ДНК утворюються шляхом модифікації інгредієнтів молекули РНК. Наприклад, буква Т (тимін), що належить ДНК, синтезується з букви U (урацилу) — належить РНК.

2. Активація багатьох ферментів відбувається за наявності невеликих молекул РНК.

3. Крім того, РНК на відміну від ДНК і білків здатна до самокопіювання без сторонньої участі. Додайте лише до середовища необхідні інгредієнти, і процес розпочнеться.

4. Якщо уважно розглянути біохімічну активність клітини, то виявиться, що всі основні та реліктові процеси в ній відбуваються за участі РНК. Це РНК-залежні ферменти зчитують інформацію з ДНК, перетворюючи її на інформаційну РНК. Власне з РНК побудовані рибосоми, які виконують трансляцію генетичного коду в білок, при цьому саме молекули транспортних РНК виловлюють в цитоплазмі амінокислоти і підносять їх до місця збирання.

5. І насамкінець, РНК на відміну від ДНК відіграє роль каталізатора хімічних процесів, які руйнують або синтезують інші хімічні сполуки, зокрема й саму РНК. РНК може спричинити розрізання самої себе з подальшим зшиванням вільних кінців, а також каталізувати подовження власного ланцюга.

Відкриття цих показних властивостей РНК, зроблене Томасом Чеком (Thomas Cech) і Сідні Олтменом (Sidney Altman), змінило наше уявлення про витоки життя. Тепер найімовірнішим видається те, що першим геном була молекула РНК, яка об'єднує в собі властивості реплікації і каталізу, — *Слово*, що споживає речовини з навколишнього середовища для копіювання самого себе. Певно,

якщо молекули РНК синтезувати випадковим чином безпосередньо в пробірці, можна отримати сполуку, яка за своїми хімічними властивостями відповідатиме першоджерелу життя. Показово, що молекули РНК, відібрані в таких експериментах, завжди були дуже схожі за своїм змістом на текст гена 5S РНК, який знаходиться поблизу центромери хромосоми 1.

У 1989 році за відкриття властивостей РНК Томас Чек і Сідні Олтмен були нагороджені Нобелівською премією.

Набагато раніше першого динозавра, першої риби, першого черв'яка, першої рослини, першого гриба і першої бактерії на Землі панував світ РНК. Це було, ймовірно, близько чотирьох мільярдів років тому. Невідомо, як виглядав цей РНК-овий організм. Можна лише припускати, якою була хімічна активність цієї сполуки, що забезпечувала його самовідтворення. Невідомо, чи був прародич в цього організму. Однак ми можемо бути певні, що він був, оскільки на це вказують властивості сучасних молекул РНК (Gesteland R. F., Atkins J. F. (eds). 1993. *The RNA world*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York).

Цей РНК-овий організм стикався з численними проблемами. РНК — вкрай нестабільна молекула, яка руйнується впродовж кількох годин. Будь-яке еволюційне ускладнення такого організму було хистке, позаяк інформація швидко втрачалася через стрімке накопичення помилок. Єдино можливим напрямком еволюції був рух у бік створення більш стійкої молекули ДНК з розвитком системи зчитування РНК з ДНК. Такою системою зчитування могла стати прото-рібосома. Зчитування інформації мало бути достатньо швидким, оскільки РНК швидко руйнувалася, але ретельно виконаним. Одночасне зчитування трьох нуклеотидів за один крок, певно, було саме тим компромісом, що забезпечував необхідні швидкість і точність. Пошук потрібного триплету полегшувався в разі маркування цих нуклеотидів,

а роль маркерів, що розпізнаються прото-рібосомами, відігравали амінокислоти. Значно пізніше у прото-рібосоми з'явилася додаткова ферментативна активність зшивання маркерів у новий полімер — білок. Як наслідок триплет став кодом, який забезпечував трансляцію послідовності нуклеотидів у послідовність амінокислот. Утворився новий, більш складний організм, в якому генетична інформація зберігалася в ДНК, метаболічна активність забезпечувалася білками, а РНК почала відігравати роль моста між ними.

Ім'я нашого спільного предка — Лука (Luca — Last Universal Common Ancestor, останній вселенський спільний предок). Як він виглядав і де жив? Ймовірно, він виглядав як бактерія і жив у теплих калюжах, можливо, в гарячих джерелах або морських затоках. Останнім часом Луці почали відводити більш похмуре місце проживання, після того як стало відомо, що глибинні підземні та підводні камені засіяні мільярдами літотрофних бактерій (що живуть завдяки перетворенню хімічних сполук). Тоді Луку поселили глибоко під землею, ближче до вулканічної лави, де його їжею були сірка, залізо, водень і вуглець. Навіть зараз те, що ми розуміємо під поняттям біосфери, є лише вершиною айсберга. За розрахунками вчених дев'ять десятих усього органічного вуглецю зосереджено глибоко під землею у вигляді термофільних бактерій, що є відповідальними за утворення природного газу (Gold T. 1992. The deep, hot biosphere. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 89: 6045–6049; Gold T. 1997. An unexplored habitat for life in the universe? *American Scientist* 85: 408–411).

Утім, наразі доволі складно уявити, як виглядали перші форми життя на Землі. У більшості сучасних організмів гени передаються лише від батьків до дітей, проте так було не завжди. Наприклад, бактерії можуть передавати генетичний матеріал одна одній від клітини до клітини. Цілком можливо, що раніше горизонтальне перенесення генів було більш поширеним явищем, а також

цілеспрямований пошук і захоплення потрібних генів організмами. У клітинах давніх організмів мало бути багато маленьких хромосом, по кілька генів у кожній, щоб було що втрачати або передавати. Враховуючи цю гіпотезу, Карл Воуз (Carl Woese) запропонував розглядати види організмів як тимчасові спільноти генів, нестабільні в часі. Гени, які знайшли свій притулок в геномі людини, могли потрапити до нас від різних видів. Тоді немає рації шукати єдиного спільного предка в далекому минулому. Можливо, Лука був не сам, а було ціле співтовариство генетично різнорідних організмів, які могли вільно обмінюватися одне з одним генами. Згідно з Воузом, життя йде до своїх витоків численним корінням, а не самим лише генеалогічним стовбуром (Woese C. 1998. The universal ancestor. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 95: 6854–6859).

Той давній світ можна зобразити як комуну, в якій гени належали всьому угрупованню організмів. Однак, найімовірніше, реальному стану речей відповідає теорія егоїстичних генів, згідно з якою гени перебували в стані жорсткої конкуренції один з одним, утворюючи в організмах лише тимчасові союзи. З плином часу найбільш вдалі поєднання генів закріплювалися, а індивідуальний егоїзм генів замінювався колективною працею. Утім, наразі це лише гіпотези.

Та навіть якщо предків було багато, ми можемо продовжити свої розмірковування стосовно того, де вони жили і який мали вигляд. Чи були вони схожі на сучасні термофільні бактерії? Завдяки працям трьох дослідників із Нової Зеландії, опублікованих у 1998 році, стає зрозумілим, що наші уявлення про примітивність бактерій не зовсім правильні. Бактерії, з їхньою простою будовою клітини без ядра і з однією циркулярною хромосомою, найімовірніше, не лежать в основі генеалогічного дерева життя. Традиційно дерево життя пов'язують з термофільними бактеріями, які й сьогодні зустрічаються в термальних джерелах.

Очевидно, автор має на увазі архебактерії — живі копалини, які населяють гарячі джерела та інші екстремальні місця проживання, непридатні для інших форм життя. Архебактерії суттєво відрізняються від звичайних бактерій, яких ще називають еубактеріями, за багатьма біологічними властивостями, зокрема за структурою клітинної стінки. На генетичному рівні архебактерії виглядають як проміжна форма між еубактеріями і багатоклітинним організмом.

Виникнення багатоклітинних організмів пов'язують з об'єднанням давніх бактерій у складні асоціації. Та чи були наші предки аж такими екстремалами, що тяжіли до вулканів під час їхнього виверження і до гарячих джерел? Давайте уявимо зворотний хід еволюції. Перші організми не були схожі на бактерії та не жили в гарячих джерелах і глибоководних вулканічних кратерах. Імовірно, вони більше нагадували сучасних протозоа — найпростіших одноклітинних тваринних організмів на зразок амеби, з геномом, фрагментованим на маленькі лінійні поліплоїдні (кілька однакових копій) хромосоми. Поліплоїдія була важлива для перших організмів, оскільки їхні системи реплікації були недосконалими і припускалися помилок під час копіювання ДНК. Саме через недосконалість і нестійкість біохімічних систем ці організми, швидше за все, надавали перевагу холодному клімату, а не гарячим джерелам. Багато вчених, як-от Патрік Фортер (Patrick Forterre), вважають, що бактерії з'явилися на Землі набагато пізніше і принципово відрізняються від тих перших організмів, які винайшли форму життя, засновану на взаємодії білків і ДНК. Справді, якщо першоджерелом життя була РНК, то в організмах бактерій різноманітність молекул РНК зведена до мінімуму, передусім у мікроорганізмів, що живуть в гарячих джерелах. Натомість саме в нашому організмі можна знайти численні реліктові форми РНК, успадковані нами від Луки. Бактерії в цьому плані набагато більш «просунуті».

Реліктові РНК, ці молекулярні копалини, широко представлені у багатоклітинних організмів. Багато з них є найдрібнішими молекулами, які виникають внаслідок сплайсингу інформаційних

РНК або існують самі собою, без певних функцій. Виокремлюють багато класів цих молекул некодуючих РНК: малі інтерферуючі РНК і піРНК, що здатні контролювати активність інших генів і транспозонів; малі ядерні РНК і малі ядерцеві РНК; а також РНК деяких інтронів, що контролюють власне видалення з матричної РНК. Все це не притаманно бактеріям. Простіше припустити, що ці елементи були втрачені бактеріями, ніж те, що вони були набуті в процесі еволюції вищими організмами. (В біології зазвичай надають перевагу простішим гіпотезам, якщо немає прямих свідчень на користь більш складної гіпотези. Цей підхід називають принципом бритви Оккама (Occam's razor).)

Принцип отримав назву від імені філософа XIV століття Вільяма Оккама (William Occam, 1285–1349), який вперше його сформулював.

Бактерії позбулися численних РНК через їхню нестабільність і схильність до мутацій, насамперед в екстремальних умовах з високими температурами і низькими показниками кислотності. Подальша еволюція бактерій відбувалася в напрямку спрощення організму, що мало вплив на прискорення процесів реплікації та розмноження — надзвичайно важливий чинник для успішної конкуренції в еконіші їх існування. Однак у клітинах нашого організму реліктові РНК (залишки механізмів, які вже давно не використовуються та замінені більш досконалими) збереглися як нагадування про попередні форми життя. На відміну від бактерій в еволюції багатоклітинних організмів — грибів, рослин і тварин — тенденція до спрощення ніколи не була домінуючою. Навпаки, перевага надавалася більш складним формам, які забезпечують фізико-хімічну стабільність (гомеостаз) клітин, що сприяло збереженню реліктових молекул РНК (Poole A. M., Jeffares D. C., Penny D. 1998. The path from the RNA world. *Journal of Molecular Evolution* 46: 1–17; Jeffares D. C., Poole A. M., Penny D. 1998. Relics from the RNA world. Journal of Molecular Evolution 46: 18–36).

За останні роки було досягнуто значного прогресу у вивченні ролі малих молекул РНК, що не кодують білки. Виявилося, що вони відіграють надзвичайно важливу роль в регуляції біохімічних процесів і експресії (зчитуванні) генів. Тож їх не можна вважати реліктами. Також виявилося неправдивим твердження про те, що таких молекул РНК немає у бактерій. Їх просто ніхто там не шукав, а коли почали шукати, то лише в кишковій паличці знайшли кілька сотень малих регуляторних РНК (Hershberg R., Altuvia S., Margalit H. 2003. A survey of small RNA-encoding genes in *Escherichia coli*. *Nucleic Acids Research* 31: 1813–1820).

Трибуквені слова генетичного коду абсолютно однакові в усіх організмів. Так, CGA означає аргінін, а GCG — аланін у всіх організмів: кажанів, жуків, водоростей і бактерій. Такий самий код використовується бактеріями, які можливо помилково назвали архебактеріями, що живуть за температури кипіння води в сірчанокислих вулканічних джерелах на дні Атлантичного океану. Той самий код використовують віруси — найдрібніші безскелетні живі організми. Куди б ми не глянули у цьому світі, візьмемо до прикладу тварин або рослини, як-от жука чи одноклітинну амебу, — усе живе на планеті використовує один і той самий генетичний код. Життя єдине і розмовляє однією мовою. Та все ж існує певне незначне варіювання коду — діалекти, властиві бактеріям, багатоклітинним організмам і мітохондріям.

Теорія про те, що архебактерії лежать в основі генеалогічного дерева як сучасних еубактерій, так і багатоклітинних організмів, досі залишається актуальною. Хоча, безперечно, то були не ті архебактерії, що зараз живуть у вулканічних гейзерах. Те, що архебактерії стоять відокремлено від інших організмів, також не викликає сумнівів.

Усе це означає, що виникнення життя на Землі відбулося лише раз, що може бути використано вірянами як аргумент для підтвердження тези про божественне походження світу. Звісно, можна припустити, що життя зародилося не на Землі, а було занесене з космосу на інопланетному космічному кораблі. Можливо також, що життя зароджувалося не один раз і було багато альтернативних

форм життя, проте в конкурентній боротьбі вижили лише Лука і його нащадки. Однак до відкриття в 1960 році генетичного коду не було ніяких прямих доказів того, що ми і морська водорість є родичами, які мали спільного предка. Єдність життя на нашій планеті — це наразі експериментально доведений факт. Еразм Дарвін мав рацію, коли казав, що «одна і лише одна нитка життя була першоджерелом усіх інших форм живих організмів на Землі».

Узагальнимо те, що ми дізналися про геном із цього розділу:

- життя єдине і походить від спільного предка;
- перші форми життя засновувалися на РНК;
- і бактерії, і тварини є нащадками давньої форми життя, яка істотно відрізнялася як від нас з вами, так і від сучасних бактерій. Найімовірніше, це були великі одноклітинні поліплоїдні організми з безліччю лінійних хромосом.

Не знайдено жодних скам'янілостей перших форм життя на Землі, що могли б існувати чотири мільярди років тому. Збереглася лише величезна книга живої природи — геном. Гени в кожній найменшій клітині людського організму — це прямі нащадки перших реплікаційних систем доісторичних організмів, що дійшли до наших днів після більш як 10 мільярдів копіювань і зберегли в собі цифрові повідомлення про перші дні життя. В нашому геномі ми можемо знайти відповідь на запитання про те, як зароджувалося життя. А тепер уявіть, як багато може оповісти геном про не такі далекі події нашої історії в останні сотні мільйонів років. У наших руках — історія людства, записана в цифровому форматі, яку можна прочитати за допомогою комп'ютера.

В останні роки з'явилися нові підтвердження того, що в основі перших форм життя лежала РНК. Нещодавно було опубліковано гіпотезу, згідно з якою першими організмами з ДНК були віруси, і саме в результаті зараження цими вірусами перших організмів абсолютно незалежно один від одного виникли три гілки життя: бактерії, архебактерії та еукаріоти (Forterre P. 2006. *Three RNA cells for ribosomal lineages and three DNA viruses to replicate their genomes: a hypothesis for the origin of cellular domain. PNAS* 103: 3669–3674).

Хромосома 2

ДУША

В історії науки траплялося, що хибне положення на довгі роки ставало прописною істиною лише тому, що ніхто не спромігся його перевірити. До 1955 року вчені були абсолютно впевнені в тому, що геном людини складається із 24 пар хромосом. Помилка сталася в 1921 році, коли техасець Теофілус Пейнтер (Theophilus Painter) зробив препаративні зрізи сім'яників двох афроамериканців і одного білого чоловіка, кастрованих за рішенням суду за «слабоумство і антигромадську поведінку», зафіксував зрізи в хімічних препаратах і дослідив їх під мікроскопом. Пейнтер довго намагався порахувати скупчені хромосоми в сперматоцитах бідолашних чоловіків і нарешті вирішив, що їх 24. «Я переконаний, що це число правильне», — скаже він потім. Цікаво, що інші вчені згодом повторювали ці підрахунки, використовуючи різні методи, і так само сходилися на думці, що хромосом 24 пари.

Упродовж 30 років ніхто не наважився спростувати цей «очевидний факт». Однак групі вчених, що досліджували клітини печінки людини, вдалося нарахувати лише 23 пари хромосом у клітинах. Інший вчений розробив метод поділу хромосом, однак не наважився спростовувати число 24. І тільки в 1955 році, коли індонезієць Джо-Хін Тьо (Joe-Hin Tjio) переїхав з Іспанії до Швеції, в лабораторію Альберта Левана (Albert Levan), помилку було виявлено. Тьо і Леван, використовуючи більш сучасну техніку, точно порахували пари хромосом — їх виявилося 23. Не повіривши

своїм очам, вони взялися за фотографії, опубліковані в старих книжках з генетики людини, однак і там нарахували лише 23 пари. Воістину, не можна знайти більш сліпої людини, ніж та, котра не хоче бачити! (Kottler M. J. 1974. From 48 to 46: cytological technique, preconception, and the counting of human chromosomes. *Bulletin of the History of Medicine*. 48: 465–502).

Справді, дивно, що в людини не 24 пари хромосом. У шимпанзе 24 пари, стільки ж у горили й орангутанга. Серед людиноподібних мавп ми є винятком. Найнесподіваніша і очевидна відмінність людини від людиноподібних мавп, яку можна побачити під мікроскопом, полягає в тому, що в нас на одну хромосому менше. Причина, і це одразу ж було встановлено, не в тому, що одна з хромосом загубилася, а в тому, що дві мавпячі хромосоми в людській клітині злилися в одну. Друга за розміром в геномі людини хромосома з'явилася внаслідок злиття двох хромосом мавп. Це стало очевидним, коли порівняли чергування темних смужок на другій хромосомі і на хромосомах мавп.

У своєму посланні до Академії наук Ватикану 22 жовтня 1996 року Папа Іван Павло II (John-Paul II) писав, що між предковими формами мавп і сучасною людиною лежить «онтологічний розрив» — момент, коли Бог вселив душу в тваринного предка. Таким чином, католицька церква знайшла спосіб примиритися з теорією еволюції. Цілком імовірно, що онтологічний розрив з тваринним світом стався саме тоді, коли злилися воєдино дві хромосоми мавпи. Це означає, що гени душі мають лежати десь посередині другої хромосоми.

Проте наш вид не можна вважати вершиною еволюції. У еволюції взагалі немає вершин, і немає такого поняття, як еволюційний поступ. Природний добір є безперервним процесом зміни форм живих організмів для досягнення оптимальної відповідності поточним фізичним і біологічним умовам навколишнього середовища. Бактерії, які населяють горловини чорних курців, — підводних кратерів, що вивергають їдкі гази на дні Атлантичного

океану, пройшли такий самий шлях еволюції від нашого спільного предка Луки, як і банківський клерк, а можливо, і більш довгий шлях, враховуючи незрівнянно більшу швидкість розмноження.

Те, що ця книжка присвячена геному людини, не означає, що цей геном найкращий. Хоча, безумовно, людина унікальна в цьому світі, бо має в своїй голові найскладніший на планеті комп'ютер. Однак складність як така не є метою еволюції. Усі інші види також унікальні. І все ж у цьому розділі я спробую пояснити, що відрізняє наш вид від усіх інших. Хоча в історії еволюції життя на Землі розділу про виникнення безволосих мавп в африканській савані варто було б присвятити лише кілька рядків, для людського роду ця подія мала надзвичайно важливе значення. З чого ж все розпочалося, що сприяло розвитку людини?

З точки зору еволюції, людина, безперечно, є вдалим рішенням. До цього не було жодної великої тварини, яка б так щільно населила Землю. Нас більше семи мільярдів, що в сумі дає близько 350 мільйонів тонн живої ваги. Конкурувати з нами за чисельністю можуть лише свійські тварини — корови, кури і вівці, а також коменсали: горобці та щури. Як з цим контрастує кількість гірських горил, яких залишилося не більше тисячі! Навіть тоді, коли людська цивілізація не руйнувала навколишнього середовища, гірських горил навряд чи було вдесятеро більше.

Крім того, наш вид виявив надзвичайні здібності до заселення найрізноманітніших місць існування. В умовах холоду і спеки, посухи і вологості, високогір'я і низин, поблизу моря і в глибині пустелі — повсюди людина знаходила спосіб вижити. Із тварин, що розселилися на всіх континентах, крім Антарктиди, можна виокремити тільки скопу (*Pandion haliaetus*), сипуху (*Tyto alba*) і рожевого крячка (*Sterna dougallii*), та навіть ці птахи прив'язані до чітко визначених природних середовищ. Звісно, такий приголомшливий успіх приховує в собі небезпеку екологічної катастрофи, яка може статися вже скоро. Погодьтеся, картина доволі песимістична, як для найуспішнішого виду.

Варто зазначити, що нашому успіху передувала низка невдач і поразок. Більшість людиноподібних мавп зникли з лиця Землі 15 мільйонів років тому, поступившись місцем іншим, більш пристосованим мавпам. Ще до цього, 45 мільйонів років тому, наш рід приматів майже повністю був витіснений з усіх місць існування більш успішними гризунами. Предки всіх ссавців, перші синапсидні тетраподи, 200 мільйонів років тому програли у змаганні з динозаврами. Триста шістдесят мільйонів років тому кистепері риби програли в битві з променеперими рибами, а ще раніше, 500 мільйонів років тому, в кембрійський період, перші хордові не витримали конкуренції з членистоногими, зберігши лише тупикову гілку голкошкірих. Ми домоглися успіху не волею долі, а всупереч їй.

Через чотири мільярди років після виникнення Луки з'явилася нова форма життя, яку Річард Докінз (Richard Dawkins) назвав машиною виживання, — великі організми, наділені тілами, що складалися з великої кількості клітин. Вони набагато успішніше впоралися з обертанням фізико-хімічних процесів у бік меншої ентропії та з реплікацією власних генів. Виникненню цих істот передував тривалий період випробувань і помилок, процес, який називають природним добором. Трильйони нових тіл були побудовані, випробувані та допущені до створення потомства, якщо вони відповідали чимраз жорстокішим критеріям виживання. На перших етапах конкуренти намагалися виробити найбільш ефективні біохімічні шляхи метаболізму: найкращим організмом був той, який найшвидше і за найменших витрат енергії перетворював хімічні сполуки навколишнього середовища на ДНК і білки. Ця фаза тривала близько трьох мільярдів років, упродовж яких життя на Землі було нескінченною боротьбою за виживання між різноманітними амебоподібними істотами. Три мільярди років одноклітинні істоти жили, народжуючись і вмираючи день у день. Здавалося б, цілком достатньо, щоб реалізувати всі варіанти розвитку.

Однак еволюція на цьому не спинилася. Приблизно мільярд років тому доволі несподівано виник світ принципово нових

багатоклітинних організмів. За мірками геологічних епох цей сплеск різноманітності, названий кембрійським вибухом, відбувся стрімко, впродовж лише 10–20 мільйонів років. З'явилася велика кількість організмів різних форм і розмірів: трилобіти довжиною до півметра, ще довші слизькі черв'яки, величезні фестончасті водорості. Одноклітинні організми все ще переважали, однак великі та надзвичайно різноманітні багатоклітинні «машини виживання» освоювали щораз нові ніші. В еволюції багатоклітинних окреслилася стабільна тенденція до ускладнення. Хоча в історії Землі було багато прикладів регресу, зокрема пов'язаного з бомбуванням планети великими метеоритами, що викорінили на якийсь час найбільш розвинені організми, в цілому тваринний світ більш пізніх епох відрізнявся тим, що предкові форми мали складнішу будову тіла. Найбільш помітно тенденція до ускладнення спостерігається в еволюції мозку. Мозок ставав складнішим і більшим упродовж усіх геологічних епох. У тварин кайнозою, з найменшим мозком, показники все ж переважали рекордні показники мезозою, однак середній розмір мозку в мезозої був значно більшим, ніж у палеозойських зразків. Егоїстичні гени для задоволення своїх амбіцій знайшли спосіб побудови такого тіла, яке не лише могло витримувати несприятливий вплив навколишнього середовища, а й доцільно діяти. Тепер якщо перед генами виникала загроза замерзання в зимову хуртовину, вони могли розраховувати на те, що створене ними тіло вчинить щось розумне, наприклад мігрує на південь або побудує укриття.

Із нашого бездиханного минулого мільярди років тому перенесемося в дні не такі далекі — на 10 мільйонів років тому. Вже набагато пізніше, після того як свого розквіту досягли комахи, риби, динозаври і птахи, на Землі з'явилися істоти з найбільшим мозком (відносно маси тіла) — людиноподібні мавпи. Достеменно відомо, що в цей час принаймні два види людиноподібних мавп жили в Африці. Хоча цілком імовірно, що їх було більше. Одним із таких видів була предкова форма горили, а інший вид

був спільним предком шимпанзе і нас із вами. Предок горили оселився на високогірних схилах центральноафриканських вулканів, ізолювавши себе від решти людиноподібних мавп. Упродовж наступних п'яти мільйонів років відбувся поділ іншого виду мавп на шимпанзе і людей. Це стало відомо завдяки відображенню цих подій у нашому геномі.

Ще в 1950 році видатний анатом Дж. З. Янг (J. Z. Yang) мав сумніви щодо найближчих родичів людей: чи то були людиноподібні мавпи, чи зовсім інша гілка еволюції приматів, що відокремилася від спільного стовбура вже 60 мільйонів років тому. Він не погоджувався з іншими вченими, які вважали, що орангутанг найближче стоїть до людей (Yang J. Z. 1950. *The life of vertebrates.* Oxford University Press, Oxford). Натомість тепер ми абсолютно впевнені не лише в тому, що результатом останнього перетинання з мавпами був наш спільний предок саме із шимпанзе, ми також знаємо, що це відгалуження відбулося 5–10 мільйонів років тому. Оскільки мутації в генах відбуваються з певною постійною частотою, порівняння генів дозволяє точно визначити, як давно розділилися два види. У всіх досліджених генах, білках і навіть інтронах спостерігаються більші відмінності між горилою і шимпанзе, ніж між шимпанзе і людиною. Ці дослідження проводили методом гібридизації, суть якого полягає в тому, що чим більше спільного між зразками ДНК, тим за більшої температури відбувається дисоціація ДНК у розчині.

У наші дні порівняння генів проводять здебільшого сиквенуванням відповідних ділянок ДНК, тобто встановленням послідовностей нуклеотидів ДНК гена. Цей метод є більш надійним, і саме він підтвердив більшу спорідненість геному людини до геному шимпанзе.

Утім, відкалібрувати молекулярний годинник таким чином, щоб він показував точну дату еволюційної події, вельми складно. Оскільки людиноподібні мавпи живуть довго і до розмноження

беруться вже в зрілому віці, їхній молекулярний годинник цокає доволі повільно. (Мутації, що передаються поколінням, накопичуються лише під час розмноження після утворення яйцеклітин і сперматозоїдів.) Немає точної формули, за якою можна було б проводити калібрування частоти мутацій з огляду на тривалість життя. Крім того, варто визнати, що в різних генах хід годинника відрізняється. Деякі гени поспішають, натякаючи на те, що шляхи розвитку людини і шимпанзе розійшлися вже давно, інші, наприклад гени мітохондрій, свідчать про тісну спорідненість наших видів. Тому час появи людей вказується в межах від 5 до 10 мільйонів років (Arnason U., Gullberg A., Janke A. 1998. Molecular timing of primate divergences as estimated by two non-primate calibration points. *Journal of Molecular Evolution* 47: 718–727).

Уже після написання цієї книжки в Кенії були виявлені найдавніші останки предків людини, що датуються 7 мільйонами років, які підтверджують обрахунки, отримані порівнянням геномів людини і шимпанзе.

Якщо не брати до уваги злиття двох хромосом у хромосому 2, то різниця між геномами шимпанзе і людини дуже незначна. А в хромосомі 13 взагалі не було знайдено жодних відмінностей. Якщо довільно взяти будь-який «абзац» у геномі шимпанзе і порівняти його з відповідним «абзацом» у геномі людини, ми знайдемо лише кілька несхожих «букв», приблизно одну на 100 знаків, тобто на 99% ми нерозрізнимі з шимпанзе. Водночас подібність до горили як людини, так і шимпанзе становить лише 97%. Інакше кажучи, ми разом відійшли від горили, але наші шляхи були різними.

Та хіба таке можливо? Адже людина зовсім не схожа на шимпанзе. Шимпанзе вкритий волоссям, має іншу будову черепа і всього тіла, інші кінцівки, не володіє мовою. Складно знайти бодай щось у шимпанзе, що було б на 99% таким самим, як у нас. Та невже? Порівняно з чим? Якщо взяти пластилінові моделі мишей і виліпити з однієї шимпанзе, а з іншої людину, то доведеться робити одні й ті

самі зміни. Шимпанзе і людина будуть ще більш схожими, якщо за відправну точку взяти амебу. В обох випадках ми маємо тридцять два зуби, п'ять пальців на кожній із чотирьох кінцівок, два ока та одну печінку. В обох випадках є волосяний покрив, суха шкіра, хребет і три маленькі кісточки в середньому вусі. Порівняно з амебою чи, радше, із запліднeною яйцеклітиною, людина і шимпанзе справді подібні на 99%. Немає жодної кісточки в тілі шимпанзе, якої не було б у людини. Немає жодної хімічної сполуки в мозку шимпанзе, якої не було б у мозку людини. Імунна, травна, кровоносна, лімфатична і нервова системи побудовані у нас однотипно. Навіть ядра мозку у нас абсолютно однакові. Що стосується будови мозку, то це був останній рубіж оборони супротивників теорії походження людини від мавпи. Вікторіанський анатом сер Річард Оуен (Richard Owen) стверджував, що унікальним утворенням в глибині мозку людини є гіпокамп, який відсутній у мавп, і що саме він є вмістилищем душі людини та свідченням її божественного походження. Він не знайшов гіпокампа в щойно препарованих мізках горил, привезених з Конго мандрівником Полем дю Шеллі (Paul du Chaillu). Томас Гакслі (Thomas Huxley) одразу спробував це спростувати. «Ні, у мавп його немає», — упирався Оуен. «Такого не може бути, він є», — наполягав Гакслі. Коротко кажучи, в 1861 році через «справу про гіпокамп» у вікторіанській Англії зчинилася сварка, ці події знайшли відображення в сатиричному виданні *Punch* («Блазень») і в новелі Чарльза Кінгслі (Charles Kingsley) *The water babies* («Діти води»). Суперечка давно вийшла за межі анатомії. Гакслі стверджував: «Я не ставлю собі за мету загнати людську гідність нижче власної підошви і не думаю, що таке станеться, якщо визнати, що в людиноподібних мавп також є гіпокамп. Натомість я хочу вимести поганою мітлою людське марнославство» (Huxley T. H. 1863/1901. *Man's place in nature and other anthropological essays*. p. 153. Macmillan, London). У цьому з Гакслі не посперечаєшся.

Отже, між нами і нашим спільним із шимпанзе предком, що жив колись в Африці, не більше як 300 тисяч поколінь. Якщо ви

візьмете за руку свою матір, а вона візьме за руку свою, і так далі вглиб поколінь, то вийде живий ланцюг людей протяжністю від Нью-Йорка до Вашингтона, в кінці якого перебуватиме «відсутня ланка» — наш спільний предок із шимпанзе. П'ять мільйонів років — це великий проміжок часу, але еволюція вимірює час не роками, а поколіннями. Бактерії знадобиться лише 25 років, щоб отримати таку саму кількість поколінь.

Як виглядала ця «відсутня ланка»? Вишикувавши в ряд знайдені скам'янілості предків сучасної людини, вчені впритул наблизилися до відповіді на це запитання. Найближче до розгілля доріг знаходиться, напевно, маленька напівлюдина-напівмавпа ардипітек (*Ardipithecus*), скелет якої датується чотирма мільйонами років. Хоча деякі вчені вважають ардипітека «відсутньою ланкою», найімовірніше, це не так. Аж надто пристосовані до прямоходіння його тазові кістки. Доволі складно припустити, що, маючи найближчим родичем горилу, в процесі еволюції ардипітек досяг такої досконалості, яку потім знову було втрачено у шимпанзе. Скам'янілості «відсутньої ланки» мали б бути на пару мільйонів років молодшими. Однак з огляду на те, як виглядає ардипітек, можна скласти уявлення про зовнішній вигляд «відсутньої ланки». Мозок у неї був меншим, ніж у сучасного шимпанзе. Вона могла швидко пересуватися як на двох, так і на чотирьох ногах. Її раціон нагадував раціон шимпанзе: переважно фрукти і стебла рослин. Самці мали бути більшими за самок. Нам, людям, вважається, що наш спільний предок з мавпою мав бути більше схожим на шимпанзе, ніж на нас. Можливо, шимпанзе опротестували б такий підхід, однак факти свідчать про те, що насправді наш вид зазнав значно суттєвіших змін.

Як і всі інші людиноподібні мавпи, «відсутня ланка» була лісовою твариною, що селилася десь у гіллі пліоценового лісу. Та з якогось часу популяція була розділена навпіл. Ми можемо це припустити, оскільки саме поділ популяцій є відправною точкою видоутворення. Кожна дочірня субпопуляція поступово набуває

щораз нових морфологічних і генетичних рис. Лінією розподілу могли бути гори, або широка річка (наприклад, річка Конго відокремлює шимпанзе від їхнього різновиду — бонобо), або рифтовий розлом земної кори, який утворився саме в цей час і внаслідок якого відокремилася східноафриканська популяція мавп, що опинилася в посушливій савані відрізаною від тропічних лісів. Французький палеонтолог Ів Коппен (Yves Coppens) жартома назвав цю подію «історією східного узбережжя». За іншою версією популяція поділилася на південну — шимпанзе, і північноафриканську, а лінією розподілу була пустеля Сахара. Можна також припустити, що повінь або прорив Гібралтару відокремили популяцію мавп на середземноморському острові, де їм довелося навчитися бродити вздовж берега в пошуках риби і молюсків. Теорій багато, однак наразі немає чіткого підтвердження достовірності жодної з них.

Проте у будь-якому разі можна вважати, що наші предки становили невелику ізольовану групу, тоді як предки шимпанзе були переважною расою. Можна це припустити, оскільки дані популяційної генетики свідчать про те, що наш вид «пройшов крізь горловину пляшки», тобто в недалекому минулому наших предків був відрізок часу, коли популяція перебувала на межі вимирання через нечисленність особин. В історії шимпанзе такого не було. Відтак випадкове варіювання геному в популяції шимпанзе набагато більше, ніж варіювання у різних рас людей (Rogers A., Jorde R. B. 1995. Genetic evidence and modern human origins. *Human Biology* 67: 1–36).

Припустимо, що ця невеличка група особин збереглася на острові. Ізоляція балансуючої на межі зникнення групи призвела до близькоспорідненого схрещування, що своєю чергою спричинило ефект генетичного дрейфу. (Цей ефект виявляється в тому, що в малих ізольованих популяціях частота виникнення і накопичення мутацій істотно зростає.) Саме в такій ізольованій популяції могла закріпитися мутація злиття двох хромосом. Ця

мутація призвела тепер вже до генетичної ізоляції виду, оскільки здорове потомство не могло народитися від двох батьків з різним числом хромосом. Ця межа вже ніколи не буде подолана, навіть після злиття острівної популяції з материковою. Міжпопуляційні гібриди мусили бути безплідними. (З етичних міркувань експерименти зі схрещування шимпанзе і людини ніколи не проводилися, проте поява потомства справді малоймовірна.)

Паралельно відбувалися інші суттєві зміни в анатомії предків людини. Скелет змінився, пристосувавшись до прямоходіння на двох ногах, яке більшою мірою підходило для переміщення на значну відстань відкритою рівнинною місцевістю. Натомість спосіб пересування мавп більше годиться для осілого способу життя в лісі чи на горбистій місцевості. Почала також змінюватися шкіра. Волосяний покрив зменшувався, і з'явилося рясне потовиділення у спекотну погоду, що абсолютно не властиво іншим людиноподібним мавпам. Ці зміни разом із шапкою волосся, що збереглася на маківці, та з системою зворотно-теплообмінних вен на голові свідчать про те, що наші предки вже більше не жили в тіні та туманах екваторіального лісу, а ходили прямо під пекучим екваторіальним сонцем (Boaz N. T. 1997. *Eco homo*. Basic Books, New York).

Можна й надалі обговорювати зміни в екології, які призвели до таких разючих розбіжностей в будові скелета, однак головний висновок можна зробити вже зараз: наші предки були ізольовані в доволі сухій, рівнинній місцевості, вкритій травою. Це природне середовище знайшло наших предків, а не вони його. Справді, приблизно в той час, коли відбувся поділ предків людини і шимпанзе, у багатьох частинах Африки савана замінила джунглі. Трохи пізніше, близько 3,6 мільйона років тому, відбулося виверження вулкана Садіман, який знаходиться на території сучасної Танзанії в місцевості Лаетолі. На свіжому попелі чітко закарбувалися відбитки трьох гомінідів з Лаетолі, які кудись простували з півдня на північ у своїх справах. Попереду йшла найбільша особина,

середня особина відставала лише на крок, а трохи лівіше дріботіла маленька особина. На півдорозі вони зупинилися та, глянувши на захід, рушили далі. Скам'янілі відбитки розповіли невеличку історію про наших імовірних предків, людей з Лаетолі, які вже тоді впевнено пересувалися прямо на двох ногах.

Однак ще й досі нам відомо дуже мало. Були люди з Лаетолі чоловіком, жінкою і дитиною чи чоловіком і двома жінками? Чим вони харчувалися? Де жили? Східна Африка ставала більш посушливою, після того як в рифтові долини припинило надходити вологе повітря із заходу. Навряд чи люди прийшли сюди в пошуках менш дощового клімату. Навпаки, нам потрібна вода. Наша властивість рясно пітніти під час спеки, адаптація травного тракту до перетравлювання різноманітної їжі, зокрема риби, і навіть наше прагнення до відпочинку на березі моря чи річки та вміння плавати свідчать про те, що для наших предків вологий клімат завжди був більш прийнятним. Скам'янілі рештки наших предків варто шукати біля берегів давніх річок і озер.

За певних обставин давні люди перетворилися на хижаків. Кілька нових видів людей з'явилися вже після того, як люди з Лаетолі залишили свої відбитки на попелі. Одним із широко відомих видів були австралопітеки. Можливо, вони були нащадками людей з Лаетолі, але точно не нашими предками. Це була травоїдна гілка гомінідів. Генетика небагато може розповісти про них, оскільки вони вимерли, не залишивши нащадків. Відомості про австралопітеків були отримані в результаті вивчення їхніх скам'янілих останків. Цим займалися сім'я Лікі (Leakey), Дональд Йохансон (Donald Johanson) та інші антропологи. Якщо не брати до уваги величезні щелепи, австралопітеки були невеликими створіннями. Вони були меншими і тупішими за шимпанзе, але ходили прямо на двох ногах. Їхні величезні щелепи мали потужну мускулатуру. Вони постійно щось жували, ймовірно, траву та іншу грубу рослинність, через що втратили ікла, які заважали їм жувати жорстку їжу, перекидаючи її з боку в бік. Десь близько

мільйона років тому вони зникли. Цілком можливо, що їх з'їли предки сучасної людини.

Наші безпосередні предки були більшими істотами — приблизно такого самого зросту, як сучасні люди, або навіть трохи вищі. Про це свідчить скелет хлопчика з Наріокотоме, виявлений Аланом Вокером (Alan Walker) і Річардом Лікі (Richard Leakey). Ця відома знахідка датується 1,6 мільйона років (Walker A., Shipman P. 1996. *The wisdom of bones*. Phoenix, London). У цей час предки людей вже використовують кам'яні знаряддя замість втрачених ікл. Вони дивовижним чином пристосовані до того, щоб убивати і поїдати беззахисних австралопітеків. У світі тварин варто боятися двоюрідних братів. Леви вбивають леопардів, вовки вбивають койотів. Наші головасті розбійники мали кам'яну зброю і ходили на полювання групами. Невелика перевага в боротьбі за існування наставила наших предків на путь, який привів їх до приголомшливого еволюційного успіху. Відтоді мозок стає чимраз більшим. Один допитливий математик порахував, що кожні 100 тисяч років мозок збільшувався на 150 мільйонів нервових клітин — один із прикладів порожньої статистики, якими рясніють проспекти для туристів. Великий мозок, м'ясний раціон, повільний розвиток із довгим дитинством. (Навіть у дорослому віці в людей почали зберігатися риси, властиві дітям: гола шкіра без волосяного покриву, зменшені щелепи і високий лоб.) Усі ці риси розвивалися паралельно. Без м'яса великий мозок, який потребує протеїнів, ставав надто дорогою розкішшю. Якби не сталося зменшення щелеп, мозку б не вистачило місця в голові. Без збільшення тривалості дитинства бракувало б часу для навчання, в процесі якого потрібно було заповнити великий мозок необхідними знаннями.

Локомотивом процесу еволюції були статеві переваги. Крім змінення розмірів мозку відбувалися істотні зміни в зовнішньому вигляді наших предків. Так, помітно скорочувалася різниця у зрості між чоловіками і жінками. Якщо у шимпанзе й австралопітеків самці були в півтора рази більшими за самок, то у сучасних людей

ця різниця у зрості значно менша. Факт поступового збільшення розмірів самок у предків людей недостатньо обговорювався дослідниками. Однак це свідчить про зміну статевих відносин в популяції. Замість безладних статевих зв'язків без утворення міцних сімейних уз у шимпанзе і полігамних гаремів у горил з'явилися більш тривалі сімейні об'єднання з тенденцією до моногамії. Вирівнювання статевої диспропорції у зрості виразно свідчить про це. У популяціях, де статеві зв'язки встановлюються на тривалий час, особливий вплив на добір партнерів для продовження роду чинять взаємні уподобання самців і самок. Якщо в полігамних сім'ях визначальною була кількість статевих зв'язків, то в моногамній сім'ї на перше місце виходить якість партнера. Статеві уподобання, що сприяють плодючості сім'ї, закріплювались у спадковості. Наприклад, надання самцями переваги молодим самкам було доцільним, оскільки у молодої самки попереду довший репродуктивний період, тож самець зможе залишити більш численне потомство. Власне, вибір визначався не так віком самки, як тим, який вона мала вигляд. Тому самки зі збереженими ювенільними (дитячими) рисами мали більше шансів на успіх у самців. До таких рис належить і високий опуклий лоб, як у новонародженого. Але збільшення розмірів лоба також пов'язано зі збільшенням обсягу мозку. Відтак статеві уподобання і розвиток здатності мислення цілком могли йти пліч-о-пліч.

Розвиток моногамних відносин у родині вів до розподілу праці між чоловіком і жінкою. У людей склалися унікальні партнерські міжстатеві стосунки, яких немає у жодного іншого виду. У чоловіків, які залишили жінкам збір коріння і плодів, з'явився час, щоб розігнати адреналін по жилах в такому небезпечному дійстві, як полювання на великих тварин. М'ясом вони потім ділилися з жінками, завдяки чому ті отримували багату протеїнами їжу, не припиняючи дбати про дітей. Саме в результаті такого розподілу праці давні предки людей змогли вижити в посушливих районах Африки, однаково успішно споживаючи як рослинну,

так і тваринну їжу. Через те що полювати почала лише чоловіча частина популяції, перехід до м'ясної їжі не спричинив повороту еволюції наших предків на шлях вузького пристосування до хижацтва, як це сталося, наприклад, з великими кішками.

Статевий розподіл праці сприяв подальшому ускладненню і розвитку суспільних відносин. Завдяки справедливому розподілу їжі між усіма членами групи з'явилася можливість трудової спеціалізації вже на рівні окремих особин. Саме поява фахівців, які досконало володіли певними видами діяльності, спричинила еволюційний успіх нашого виду, давши змогу розвиватися технологіям. Упродовж усієї подальшої історії людини спеціалізація зростала і продовжує посилюватися в наш час (Ridley M. 1996. *The origins of virtue*. Viking, London).

Різноманітні еволюційні зміни в людині продовжували чинити взаємний вплив. Великий мозок потребує багатої білками їжі (це не означає, що вегетаріанці деградують, оскільки в наші дні достатню кількість білків можна отримати, споживаючи бобові, однак наші предки були дуже обмежені у виборі раціону). Споживання багатої білком їжі сприяє розвитку суспільства, а розвиток суспільства вимагає подальшого розвитку мозку (потрібно було навчитися рахувати, інакше суспільство знищили б нероби). Міжстатевий поділ праці веде до моногамії, позаяк сім'я тепер також стає економічною одиницею суспільства. Перехід до моногамії посилює вибракування індивідуумів за статевими уподобаннями, що прискорює і спрямовує еволюцію виду. І так вгору по спіралі від стимулу до стимулу, від мавпоподібних тварин до людини. Цей картковий будиночок теорії еволюції людини був побудований на вельми обмежених наукових фактах. Однак ми маємо надію, що подальші відкриття підтвердять нашу теорію. Скам'янілі рештки дуже мало можуть розповісти нам про соціальну поведінку наших далеких предків. Вони для цього надто сухі та небагатослівні. Набагато більше можна довідатися із записів у нашому геномі. На рівні генів природний добір здійснюється з огляду на зміни

послідовності нуклеотидів у ДНК, або амінокислот у відповідних білках. Зміна генів відбувається постійно, несучи на собі відбиток подій, які керують еволюцією протягом чотирьох мільярдів років. Коли ми навчимося отримувати інформацію з геному, він розповість нам більше й об'єктивніше про нашу історію, ніж папірусні сувої і берестяні грамоти.

Близько двох відсотків геному людини зберігають інформацію про те, як проходила еволюція людей після їх відокремлення від спільного із шимпанзе предка. Залишилося небагато: оцифрувати всю послідовність нуклеотидів геному людини на комп'ютері, зробити те саме з усередненим геномом шимпанзе, відокремити активні гени від безглуздих послідовностей нуклеотидів, провести порівняльний аналіз двох геномів ген за геном і пов'язати знайдені відмінності з факторами, що вплинули на еволюцію наших предків у ранньому плейстоцені. Ті гени, що не змінилися, відповідають за основні біохімічні реакції та загальний розвиток організму. Ймовірно, що відмінності будуть виявлені в генах індивідуального розвитку під управлінням гормонів. Відбулися деякі зміни в послідовності нуклеотидів, що змусило стопу збільшитися і зігнутися, а пальці на руках зробитися спритнішими.

Зараз навіть складно уявити процес переходу від розшифровки окремих генів до розуміння того, як вони керують усім організмом. Генетика розвитку організму досі перебуває в зародковому стані, хоча той факт, що саме гени керують цим процесом, не викликає сумніву. Різниця між людиною і шимпанзе — це лише генетична розбіжність. Навіть зважаючи на те, що в розвитку людини важливим фактором є виховання і культурно-соціальні відносини, варто визнати, що в основі несхожості нашого виду з усіма іншими лежить генетика. Припустимо, що ядро яйцеклітини шимпанзе буде вбудовано в позбавлену ядра яйцеклітину людини і поміщено в утробу, а народжена дитина виховуватиметься у звичайній родині, чи стане вона людиною? Гадаю, навіть не потрібно проводити такий вкрай неетичний експеримент, аби зрозуміти,

що дитина все одно залишиться мавпою. Нехай вона успадкує цитоплазму і мітохондрії людини, буде зрощена людською плацентою і розвиватиметься в людському суспільстві — ніщо з цього не зможе змінити програми розвитку мавпи.

Що стосується поведінки, то тут, безперечно, важливе значення має виховання. Дитинча шимпанзе в товаристві представників іншого виду буде так само соціально неповноцінним, як і Тарзан, що виріс у мавп'ячій зграї. Як Тарзан не навчився розмовляти, так і мавпа, що виросла серед людей, ніколи не навчиться субординації у мавпячої зграї, техніці спілкування з представниками свого виду, будівництву гнізд в гіллі дерев чи ловлі термітів за допомогою прутика. Для вироблення правильної поведінки самих лише генів недостатньо, принаймні у таких високорозвинених тварин, як мавпи.

І все ж, у формуванні поведінки особини гени також беруть участь. Складно уявити, як зміни у двох відсотках геному могли призвести до таких значних розбіжностей у зовнішньому вигляді людини і мавп, та ще складніше зрозуміти, як зміни в послідовності нуклеотидів змогли так суттєво змінити побут і поведінку нашого мавпоподібного предка. Вище я докладно розповів, як змінювалася система статевих відносин — від безладних статевих зв'язків у шимпанзе і полігамії горил до моногамних сімейних відносин у предків людей. З цього можна зробити висновок, що для кожного виду характерною є своя чітко визначена поведінка, яку не можна пояснити лише вихованням. Однак як група генів зі своїм генетичним кодом може змінити спосіб життя з полігамного на моногамний? У мене щодо цього немає ані найменшої ідеї, і все ж я не сумніваюся в тому, що гени відповідальні як за анатомію, так і, бодай частково, за поведінку організмів.

Хромосома 3

ІСТОРІЯ ВІДКРИТТІВ

У 1902 році у свої 45 років Арчибальд Гаррод (Archibald Garrod) вже вважався стовпом англійської медицини. Він був сином видатного, посвяченого в лицарі, вченого сера Альфреда Барінга Гаррода (Alfred Baring Garrod), чия праця про подагру, хворобу, яка вражала вищі верстви суспільства, вважалася тріумфом медицини. Яскрава і стрімка кар'єра самого Арчибальда невідворотно вела його до лицарства після отримання ним в Оксфорді найвищого звання королівського професора медицини (за медичну роботу на Мальті під час Першої світової війни) услід за великим Вільямом Ослером (William Osler).

Вільям Ослер (1849–1919) — канадський лікар, якого ще за життя називали іконою сучасної медицини. Від 1905 року працював в Оксфорді.

Уявіть собі цю людину — улюбленець долі, гордовитий і манірний аристократ епохи короля Едуарда, що займається наукою. Жорсткий накрохмалений комір і стиснуті в нитку губи доповнюють образ людини з консервативними поглядами і переконаннями. Яким оманливим може бути перше враження про людину! У 1902 році Арчибальда Гаррода осінила несподівана здогадка, що могла прийти в голову лише людині, яка набагато випередила свій час. Що рухало Гарродом, випадковість чи геній, коли він майже несвідомо доторкнувся до відповіді на найбільшу загадку:

що являє собою ген. Його розуміння гена виявилося настільки несподівано чітким, що мали минути роки навіть після його смерті, аби з'явився бодай хтось, здатний зрозуміти суть сказаного Гаррадом: «Ген — це пропис приготування однієї хімічної сполуки». Ба більше, Гаррод навіть виявив один із генів.

Працюючи в госпіталі Святого Варфоломія на Грейт-Ормонд-стріт у Лондоні, Гаррод зіткнувся з кількома пацієнтами, що страждали на рідкісне, хоча й незагрозливе захворювання — алкаптонурію. Окрім інших неприємних симптомів, таких як артрит, для хворих були характерні червонуватий або чорнильно-чорний колір сечі та вушної сірки, пігментація шкіри та склер. У 1901 році Гаррод звернув увагу на одну сім'ю, в якій двоє з п'яти дітей страждали на алкаптонурію. Це наштовхувало на думку, що проблема пов'язана саме із сім'єю. Він з'ясував, що батьки дітей були двоюрідними братом і сестрою. Тоді Гаррод вивчив родинні історії інших пацієнтів. Виявилося, що у восьми із сімнадцяти випадків алкаптонурії батьки пацієнтів перебували одне з одним у якомусь родинному зв'язку. Однак ця хвороба не передавалася від батьків до дітей. У людей, які страждають на алкаптонурію, народжувалися нормальні діти, хвороба ж могла проявитися в наступному поколінні. На щастя, Гаррод стежив за останніми досягненнями в біології. Його друг Вільям Бетсон (William Bateson) був одним із тих, кого захопили виявлені лише два роки тому в архівах і перевидані праці Грегора Менделя (Gregor Mendel). Бетсон саме писав наукову роботу з метою популяризації щойно здобутої теорії менделізму про рецесиви — ознаки, що виявляються в одному поколінні, приховані в наступному і знову виникають у третьому поколінні в разі близькоспорідненого схрещування. Він навіть зберіг ботанічну термінологію Менделя, назвавши ці ознаки хімічними мутаціями.

До цього часу мутаціями вважали тільки зміни в зовнішньому вигляді рослин.

Ідеї Менделя зацікавили Гаррода. Цілком імовірно, думав він, що хвороба успадковується від обох батьків і виявляється тому, що в організмі не вистачає якоїсь речовини. Фахівець не лише в генетиці, а й у хімії, Гаррод знав, що потемніння сечі та вушної сірки пов'язане з наявністю в них гомогентизинової кислоти. Ця кислота синтезується в організмі будь-якої людини, однак швидко руйнується і виводиться. Тому він припустив, що причиною накопичення гомогентизинової кислоти може бути припинення роботи каталізатора, що бере участь в її руйнуванні. Гаррод знав, що роль каталізаторів біохімічних реакцій відіграють ферменти, якими є білки. Отже, успадкована ознака (ген) пов'язана з відсутністю лише однієї сполуки. У хворих людей цей ген виробляє дефектний білок. Та якщо з двох генів дефективним є тільки один, хвороба не виявляється, позаяк одного повноцінного гена цілком достатньо, щоб компенсувати дисфункцію іншого.

Так з'явилася теорія Гаррода про «вроджені порушення метаболізму», з якої випливає найбільш фундаментальне припущення про те, що гени кодують каталізатори хімічних реакцій за принципом «один ген — один білок». Гаррод писав: «Вроджені порушення метаболізму відбуваються внаслідок збою на одному з етапів у ланцюзі хімічних реакцій, спричиненого відсутністю або дисфункцією певного ферменту». Оскільки ферменти — це білки, можна вважати, що саме в білках закладена «хімічна індивідуальність особини». Книжка Гаррода, видана в 1909 році, ретельно рецензувалася і була схвально сприйнята, однак усі рецензенти недогледіли найважливішого в цій роботі. Вони хвалили автора за виявлення причини рідкісного захворювання, проте ніхто з них не зауважив фундаментального значення відкриття. Теорія Гаррода залишалася непоміченою упродовж наступних 35 років, аж поки її знову не було доведено. На той час з'явилося багато нових підтвердних фактів і нових теорій спадковості, але Гаррода вже десять років не було серед живих (Bearn A. G., Miller E. D. 1979. Archibald Garrod and the development of the concept of inborn errors

of metabolism. *Bulletin of the History of Medicine* 53: 315–328; Childs B. 1970. Sir Archibald Garrod's conception of chemical individuality: a modern appreciation. *New England Journal of Medicine* 282: 71–77; Garrod A. 1909. *Inborn errors of metabolism*. Oxford University Press, Oxford).

Тепер ми знаємо, що основним призначенням генів є збереження рецептів синтезу білків. Саме білки виконують майже всі хімічні, структурні та регуляторні функції організму. Вони продукують енергію, борються з інфекцією, перетравлюють їжу, утворюють волосся, переносять кисень тощо. Абсолютно всі білки з'явилися тому, що в організмі є гени, в кожному з яких закодована структура певного білка. Однак зворотне твердження буде неправильним. Є гени, які не кодують білки, наприклад гени рибосомальних РНК, що лежать на хромосомі 1. Та навіть ці гени потрібні для того, щоб створювати інші білки. Припущення Гаррода абсолютно правильне: від своїх батьків ми успадковуємо величезний список рецептів з приготування різних білків або зі створення пристроїв, необхідних для синтезу білків, і нічого більше.

Сучасники Гаррода проґавили основну думку його вчення, але принаймні віддали належне його таланту. На жаль, цього не можна сказати про людину, чиї ідеї він успадкував, — Грегора Менделя. Навіть складно уявити собі, якими різними були світи Гаррода і Менделя.

Мендель народився в 1822 році в маленькому селі Хайнцендорф (Heinzendorf), тепер Хінеіце (Hynöice), в Північній Моравії і був хрещений від народження Іоаном. Його батько Антон орендував невеличку ділянку землі в поміщика, на якій працював від зорі до зорі. Коли Іоанові було 16 років і він навчався в середній школі м. Троппау (Troppau), сталася біда. На батька впало дерево, і ця подія остаточно підірвала його здоров'я. Антону довелося продати ферму своєму зятю, щоб дати змогу синові закінчити школу і вступити в університет Олмюце (Olmütz). Однак грошей катастрофічно не вистачало. Щоб здобути освіту, Іоану довелося

стати ченцем ордену Августинців, взявши собі ім'я брат Грегор. Він успішно закінчив теологічний коледж в Брюнні (Brünn), тепер Брно, і став парафіяльним священиком. Утім для допитливого розуму юнака цього було замало. Мендель намагався вступити до Віденського університету, але провалив іспити.

Менделю довелося повернутися в Брюнн тридцятиоднолітнім невдахою, який ні на що не був годний, крім монастирського життя. Проте йому легко давалася математика, він прекрасно грав у шахи, захоплювався мистецтвом і мав добру і веселу вдачу. До того ж він, як і його батько, був дуже вдатним садівником, умів прищеплювати і вирощувати фруктові дерева. Коріння його таланту проросло із селянського досвіду і багатовікової практики. Закони спадковості були вперше засвоєні та використані на практиці не вченими, а неписьменними селянами, які навчилися виводити сорти рослин і породи тварин. Утім ці знання ніколи не були систематизовані. Віддаючи належне народним знанням, Мендель писав: «Ніколи раніше селекціонерам не доводилося розвинути свою майстерність до такого рівня, щоб уміти прораховувати все доступне різноманіття форм або обчислювати ймовірність появи тієї чи іншої форми». Після цих слів, з якими Мендель звертався до аудиторії, слухачі зазвичай засинали.

Отже, отець Мендель, досягнувши тридцятичотирилітнього віку, починає серію експериментів з горохом у монастирському саду, що тривали впродовж восьми років, під час яких було висаджено 30 тисяч саджанців різних рослин (тільки в 1860 році — шість тисяч дослідних рослин). Результати цих експериментів, хоча й з великим запізненням, змінили науковий світ. Однак сам Мендель добре розумів значення свого відкриття. Результати були опубліковані ним в *Verhandlungen des naturforschenden Vereins Brünn* («Праці Товариства дослідників природи міста Брюнн») — часопису, який згодом з'явився на полицях усіх провідних бібліотек. Мендель, не домігшись широкого визнання та поступово втративши інтерес до експериментів у саду, став абатом Брюнна — може,

не надто побожним, але добрим і турботливим священиком. (У будь-якому разі, в його працях доброякісній їжі відведено більше місця, ніж Богу.) Його останні роки були присвячені затяжній позиційній війні за скасування нового податку, який уряд стягував з монастирів. Мендель був останнім абатом, який сплачував цей податок. Якби запитали вмираючого Менделя, чим він прославився в житті, напевно, він згадав би лише Леоша Яначека (Leos Janáček) — талановитого дев'ятнадцятилітнього юнака з церковного хору, якого він вивів у головні хормейстери Брюнна.

У своїх експериментах в церковному саду Мендель схрещував різновиди гороху. Однак його заняття не можна назвати аматорською грою в науку. Це був грандіозний і добре продуманий експеримент. Мендель відібрав для схрещування рослини з сімома парами мінливих ознак (*фенотипом*). Він схрещував рослини з гладенькими і зморшкуватими, а також із зеленими і жовтими горошинами. Інші пари відрізнялися стручками: гладенькі та зморшкуваті, зелені та жовті, із сірими і білими покривними волосками. Враховувалася також морфологія рослин: з бічними і кінцевими квітками, з довгим і вкороченим стеблом. Скільки він насправді випробував різних ознак, достеменно невідомо. Ми можемо оперувати лише тими, що були опубліковані. Всі перераховані ознаки не лише піддаються селекції, кожна з них ще й кодується єдиним геном. Напевно, це не випадково. Мендель відібрав саме ті ознаки з багатьох, які відповідали очікуваним результатам. У всіх випадках гібридні рослини виглядали як одна із батьківських форм. Здавалося, що альтернативна ознака зникала. Проте це не так. Мендель дав змогу гібридним рослинам самозапилитися, і втрачена ознака рослини-дідуся знову виявлялася в первісній формі у чверті онуків. Він рахує і перераховує: 19 959 рослин другого покоління, в яких домінантна ознака співвідноситься з рецесивною у пропорції 14 949 рослин до 5 010, або 2,98:1. Тільки в наступному столітті сер Рональд Фішер (Ronald Fisher) з подивом помітить, яким близьким було це співвідношення до 3:1. Слід зауважити, що

Мендель був талановитим математиком, тож імовірно ще до початку експериментів він сподівався отримати саме таке співвідношення (Mendel G. 1865. *Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verbandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn* 4: 3–47).

Мендель як одержимий хапається за різні рослини — фуксія, кукурудза та інші. І всюди знаходить одну й ту саму пропорцію. Він розуміє, що виявив фундаментальний закон спадковості: ознаки не змішуються одна з одною. За ознаками стоять якісь неподільні субодиниці, які й визначають спадковість. Тут ніщо не нагадує змішування рідин, ніякого кровозмішення. Навпаки, це більше нагадує калейдоскоп, у якому випадковим чином переміщуються окремі частинки. Якщо мислити ретроспективно, до цієї ідеї можна було додуматися давно. Бо як інакше можна пояснити факт, що в одній сім'ї діти можуть бути як з карими, так і з блакитними очима?

Дарвін, який сформулював свою теорію, ґрунтуючись на ідеї спадковості шляхом кровозмішення, все ж кілька разів схилявся до думки про незалежність ознак. «Нещодавно мені спало на думку, — пише він Гакслі в 1857 році, — що розмноження запліднення радше можна представити як поєднання, а не як злиття ознак двох індивідуумів... Інакше неможливо зрозуміти, як зі схрещених форм знову утворюється така сама різноманітність ознак, як у їхніх предків» (цит. за кн.: Fisher R. A. 1930. *The genetic theory of natural selection*. Oxford University Press, Oxford). Це питання бентежило Дарвіна. Лише нещодавно його теорія піддалася серйозній критиці з боку шотландського професора Флемінга Дженкіна (Fleeming Jenkin). Дженкін на неспростовних фактах показав, що природний добір і спадковість на основі кровозмішення несумісні. Якщо в основі спадковості лежить змішування рідин, то теорія Дарвіна не працюватиме, оскільки будь-які нові прогресивні зміни в організмі просто розчиняться в наступних поколіннях. На підтвердження своїх доводів Дженкін навів приклад білої людини, яка, оселившись на тропічному острові та маючи численних дружин,

намагається перетворити аборигенів на європейців. Кров білої людини дуже швидко зійде нанівець, і це станеться в найближчих поколіннях. Підсвідомо Дарвін розумів, що Дженкін має рацію, і навіть запальний Томас Генрі Гакслі (Thomas Henry Huxley) задкував перед аргументацією Дженкіна. Однак Дарвін і надалі був переконаний в тому, що його теорія правильна. Йому б почитати Менделя, тоді два і два склалися б разом.

Більшість речей здаються елементарними в ретроспективі, та лише втручання генія здатне перетворити просте на очевидне. Мендель зміг зрозуміти, що так зване розчинення ознаки в наступному поколінні пов'язане з тим, що кожна ознака визначається не однією, а двома субодиницями спадковості. На початку XIX століття Джон Дальтон (John Dalton) довів, що вода становить собою мільярди неподільних частинок — молекул, і виграв у суперечці з прихильниками теорії безперервності. І ось тепер Мендель довів, що в основі спадковості також лежить поєднання неподільних субодиниць, на кшталт хімічних атомів. У цих субодиниць спадковості на зорі розвитку генетики було багато назв: фактори, геммули, пластиди, пангени, біофори, ай-ді та іданти. Але з часом закріпилася назва *ген*.

Протягом чотирьох років, починаючи з 1866-го, Мендель надсилав свої роботи з новими результатами в Мюнхен професорові ботаніки Карлу-Вільгельму Негелі (Karl-Wilhelm Nägeli). Дедалі більш зухвало він намагався привернути його увагу до значущості своїх відкриттів. Однак всі чотири роки Негелі не міг зрозуміти суті. Він відповідав увічливо, проте дещо зверхньо, потім порадив перевірити отримані співвідношення на інших рослинах, наприклад на нечуйвітрі (*Hieracium*). Більш згубної поради він не міг дати, навіть якби дуже захотів. Нечуйвітер — це апоміктична рослина, тобто для утворення плоду потрібне запилення, насправді ж пилок не проростає, і схрещування не відбувається. Природно, що Мендель отримав дивні результати. Повправлявшись марно з нечуйвітром, Мендель закинув ці досліди і взявся за бджіл.

Зрозуміло, що в ті роки йому не вдалося осягнути складно переплетену гаплоїдно-диплоїдну генетику бджіл.

У житті Менделя була ще одна мить, коли він перебував за крок від визнання. Чарльз Дарвін, який завжди так пильно стежив за новими ідеями, висловленими у працях інших вчених, мав у себе і навіть рекомендував друзям книжку В. О. Фоке (W. O. Focke), в якій автор посилався на роботи Менделя 14 разів, однак сам не спромігся зазирнути в них. Вочевидь, Менделю так було призначено долею, щоб світ знову відкрив його лише в 1900 році, коли вже минуло багато років після його смерті та смерті Дарвіна. Це сталося майже одночасно в різних місцях. Відразу троє вчених-ботаніків — Хуго де Фриз (Hugo de Vries), Карл Коррі (Carl Correns) і Еріх фон Чермак (Erich von Tschermak) — повторили в своїх лабораторіях експерименти Менделя на різних рослинах, а згодом виявили архівні публікації.

Менделізм увірвався в біологію несподівано. Науковий світ на той час зжився з теорією плавної і безперервної еволюції. Неподільні субодиниці спадковості перевертали догори дриґом ці уявлення. За Дарвіном, еволюція була лише поступовим накопиченням в результаті природного добору незначних випадкових змін. Якщо гени — це неподільні атоми, які непомітно перестрибують через покоління, то як вони можуть поступово змінюватися і відсіюватися? Однак з появою нових даних на початку XX століття тріумф менделізму над дарвінізмом ставав все очевиднішим. Вільям Бетсон висловив думку багатьох про те, що лише корпускулярна природа спадковості може розв'язати багато протиріч теорії природного добору. Взагалі-то Бетсон був скандально відомою особою, що славилася своєю дивовижною непослідовністю і егоцентризмом. Він свято вірив у те, що еволюція відбувається великими стрибками від однієї форми до іншої без будь-яких перехідних форм. Ексцентричній теорії дискретності еволюції він присвятив свою книжку, яка вийшла в 1894 році, після чого став постійним об'єктом нападок ортодоксальних дарвіністів. Трохи

здивований несподіваною знахідкою, він з ентузіазмом сприйняв роботи Менделя і першим переклав їх на англійську мову. «В теорії Менделя немає нічого, що суперечило б кардинальній доктрині виникнення видів, — писав Бетсон, претендуючи на роль апостола Нового Заповіту. — Водночас результати останніх досліджень доводять необхідність позбавити теорію природного добору деяких її неприродних атрибутів... Не можна не визнати, що піднесення природного добору до абсолюту ґрунтується на низці постулатів, сформульованих в роботах самого Дарвіна, однак я абсолютно впевнений, що якби роботи Менделя потрапили до його рук, він би сам негайно переписав ці постулати» (Bateson W. 1909. *Mendel's principles of heredity*. Cambridge University Press, Cambridge).

Однак саме через те, що найзатятішим проповідником ідей Менделя був Бетсон, європейські наукові кола зустріли теорію з великою пересторогою. У Великій Британії непримиренна боротьба між менделістами і прихильниками поступової еволюції точилася ще 20 років. Невдовзі суперечка, як водиться, перекинулася в США, щоправда, там протилежні погляди ніколи не досягали такої взаємної нетерпимості. У 1903 році американський генетик Волтер Саттон (Walter Sutton) повідомив, що хромосоми поводяться так само, як спадкові фактори Менделя: у парі хромосом завжди одна успадковується від батька, а інша — від матері. Томас Хант Морган (Thomas Hunt Morgan), батько американської генетики, відразу ж обернувся на щирого менделіста. Як наслідок, Бетсон, що терпіти не міг Моргана, швидко перекинувся до іншого табору і очолив боротьбу з теорією хромосом. Це приклад того, як на історію науки впливали особисті стосунки між людьми. Бетсон незабаром піддався обструкції, а Морган став засновником відомої школи генетиків, увічнивши своє ім'я в одиниці вимірювання відстані між генами на хромомосі — сантиморгані. У Великій Британії війна між прихильниками цих двох теорій тривала доти, доки в 1918 році світу не відкрився великий математичний розум Рональда Фішера, якому вдалося примирити дарвінізм

з менделізмом, адже насправді винахід Менделя не спростовував, а переконливо доводив теорію Дарвіна.

Попри те розбіжності щодо можливості мутацій все ще існували. Дарвін рушійною силою еволюції вважає мінливість, а Мендель — комбінації незмінних та неподільних атомів спадковості. Якщо гени — це атоми біології, то уявлення про те, що вони можуть змінюватися, виглядало так само єретично, як і алхімія. Перелом відбувся, коли першу індуковану мутацію вдалося отримати людині настільки протилежній Гарроду і Менделю, що це навіть складно собі уявити. Поряд із превелебним доктором часів короля Едуарда і ченцем Святого Августина постав скандальний і непосидючий Герман Джо Мюллер (Hermann Joe Muller). Як і більшість блискучих, талановитих єврейських вчених, що втікали з Німеччини в Америку в 1930-х роках, Мюллер перетинав у той самий час Атлантичний океан, однак в іншому напрямку. Народжений у Нью-Йорку син власника невеликої крамнички, що торгувала усіляким металевим дріб'язком, він вступив на факультет генетики Колумбійського університету, але, розійшовшись у поглядах зі своїм наставником, Морганом, у 1920 році перевівся до Техаського університету. Ходили чутки, що причиною сварки з Мюллером був антисемітизм Моргана. Та, найімовірніше, всьому виною був запальний характер самого Мюллера. Все своє життя він із кимось чубився. У 1932 році, після того як від нього пішла дружина, а співробітники поцупили (за його словами) його відкриття, Мюллер намагається накласти на себе руки, а потім плює на все та їде з Техасу в Європу.

Величезна заслуга Мюллера, що отримав Нобелівську премію, полягає у відкритті мутагенезу. Тут доречно згадати Ернеста Резерфорда (Ernest Rutherford), який кількома роками раніше відкрив перетворення атомів і довів, що термін «атом», тобто неподільний — саме так перекладається це слово з грецької мови, — по суті своїй є неправильним. У 1926 році Мюллер запитав себе: «А чи справді мутації такі вже унікальні біологічні процеси, що

ними абсолютно не можна ані керувати, ані контролювати їх, як донедавна думали і про перетворення хімічних атомів?»

За рік він знайшов відповідь на своє запитання. Опромінюючи плодових мушок рентгенівськими променями, Мюллер спричинив появу у них мутацій, що проявилися в наступному поколінні у вигляді різних деформацій. «Мутації, — писав він, — виявилися зовсім не такими вже недоступними богами, що замислюють свої витівки з неприступної цитаделі в глибинах цитоплазми». Так само, як і в атомів, у частинок Менделя має бути своя внутрішня структура, яку можна змінити за допомогою рентгенівських променів. Вони однаково залишалися генами після мутації, однак вже іншими генами.

Штучні мутації підштовхнули сучасну генетику. Використовуючи методику Мюллера з рентгенівським опроміненням, у 1940 році Джордж Бідл (George Beadle) і Едвард Тейтум (Edward Tatum) створили мутантний варіант хлібної цвілі *Neurospora*. Згодом вони довели, що мутант втратив здатність синтезувати деякі сполуки через брак функціональних версій деяких ферментів. Вони сформулювали закон, який одразу ж набув поширення і використовується з деякими корективами й донині: *один ген — один білок*. Це звучало, як речитатив генетиків усього світу: *один ген, один білок*. У цьому законі втілилася давня здогадка Гаррода з уточненнями сучасної біохімії. Три роки потому Лайнус Полінг (Linus Pauling) зробив ще одне чудове відкриття. Він з'ясував причину жахливої форми анемії, на яку страждали переважно африканці. У випадку цієї анемії еритроцити крові вигиналися подібно до серпа. Відбувалося це через мутації в гені, що кодує гемоглобін. Хвороба поводила себе в повній відповідності із законом Менделя. Це було переконливим доказом того, що гени становлять собою рецепти білків. Мутація змінює рецепт, а відтак змінюється сам білок.

А що ж тим часом робить Мюллер? Йому не до науки. У 1932 році ним оволодівають ідеї соціалізму і євгеніки — селекції

людини. Він вірить, що, планомірно схрещуючи людей, можна домогтися того, аби народжувалися лише генії, такі як Маркс і Ленін (у подальших своїх книжках Мюллер розсудливо замінив прообрази геніїв на Лінкольна і Декарта). Ідеї соціалізму і євгеніки манять його через Атлантичний океан до Європи. Він приїжджає в Берлін за кілька місяців до захоплення влади Гітлером. Скоро він стане свідком жахливої сцени розгрому нацистами лабораторії його шефа Оскара Фогта (Oscar Vogt), який насмілився дати притулок євреям.

Мюллер рушає далі на схід, у Ленінград, в лабораторію Миколи Вавилова, саме напередодні того, як великий антименделіст Трохим Лисенко, обмилуваний Сталіним, почав цькувати генетиків-менделістів, які відмовлялися сприймати його блюзнірську теорію про те, що пшеницю, як російську душу, потрібно не виводити селекцією, а виховувати відповідно до вимог нового режиму. Тих, хто не погоджувався підтримувати цю маячню, не лише переслідували, а й розстрілювали. У в'язниці помирає Вавилов. Не втрачаючи надії, Мюллер надсилає Сталіну копію своєї книжки про євгеніку, та, дізнавшись, що вождь народів не схвалює його теорію, вчасно встигає виїхати з СРСР. Він вирушає до Іспанії, щоб взяти участь у громадянській війні у складі інтернаціональної бригади, де завідує банком донорської крові. Звідти Мюллер перебирається до Единбурга. Лиха доля переслідує його. У столицю Шотландії Мюллер приїжджає саме напередодні Другої світової війни. Він розуміє, що темний зимовий Единбург, де в лабораторії доводиться ходити в рукавичках, — це не найкраще місце для наукової діяльності. У розпачі він прагне повернутися до США, однак в Америці не надто хочуть бачити скандального і незлагідного соціаліста з підозрілими поглядами, який до того ж жив у Радянському Союзі. Нарешті, університет Індіани дає йому посаду, а вже за рік він отримує Нобелівську премію за відкриття мутагенезу.

Однак самі гени все ще залишалися таємницею, незбагненною та загадковою. Вчені ламали голову над тим, яким чином у гені

записана структура білка. Багато хто вважав, що генами можуть бути тільки інші білки. Здавалося, в клітині більше немає нічого такого надскладного для виконання цієї функції. Хіба що в хромосомах є ще одна доволі невигадлива речовина — нуклеїнова кислота, що має назву ДНК. Вперше ДНК виділив із просякнутої гноєм пов'язки пораненого солдата в німецькому місті Тюбінген (Tübingen) у 1869 році шведський лікар Фрідріх Мішер (Friedrich Miescher). Вже тоді Мішер припустив, що ДНК може бути ключем до розгадки спадковості. У 1892 році в листі до свого дядька він висловлює напрочуд пророчі думки про те, що саме ДНК може передавати спадкову інформацію «так само, як слова в мовах усього світу утворюються із 24–30 букв алфавіту». Однак ДНК складається лише із чотирьох нуклеотидів. Як таке монотонне поєднання може зберігати в собі інформацію про складний білок? (Цитата Мішера наводиться в книжці Bodmer W., McKie R. 1994. *The book of man*. Little, Brown, London.)

Та на сцену вже вийшли люди, які мали розгадати велику загадку природи. Під час перебування Мюллера в університеті Індіани в Блумінгтоні (Bloomington) в його лабораторії з'являється обдарований дев'ятнадцятилітній бакалавр Джеймс Вотсон (James Watson). Невдовзі він стає учнем іммігранта з Італії Сальвадора Лурія (Salvador Luria). (Не дивно, що Вотсон не ужився з Мюллером.) Вотсон дедалі більше схиляється до думки, що гени складаються з ДНК, а не з білків. У пошуку доказів він вирушає в Данію, потім, розчарувавшись у колегах, переїжджає в 1951 році до Кембриджа. Доля звела його в Кавендіській лабораторії з такою ж яскравою особистістю, як він сам, — Френсісом Кріком (Francis Crick), яким також оволоділа ідея спадковості за допомогою ДНК.

Кавендіська лабораторія — відома фізична лабораторія Кембриджа, названа на честь її засновника фізика Генрі Кавендіша (Henry Cavendish, 1731–1810). Крім Вотсона і Кріка, у цій лабораторії працювали в різні роки видатні фізики Е. Резерфорд та академік П. Л. Капіца.

Кар'єру Кріка не можна назвати стрімкою і яскравою. У свої тридцять п'ять він ще не отримав статусу доктора наук. Німецькі бомби зруйнували лабораторію в Лондоні, де він мав займатися вимірюванням в'язкості теплої води під тиском. Кріка не надто засмутив той факт, що його кар'єра у фізиці зайшла в глухий кут. Його й раніше вабила біологія, тож він швидко знайшов собі роботу в Кембриджі, де його темою стало вимірювання в'язкості цитоплазми клітин. Крім того, він займався кристалографією в Кавендійській лабораторії. Однак Кріку бракувало терпіння ані успішно розвивати свої наукові ідеї, ані належним чином втілювати чужі. Його постійні глузування над оточуючими, байдужість до власної кар'єри в поєднанні із самовпевненістю та звичкою давати поради іншим дратували колег по Кавендішу. Однак Крік і сам був не в захваті від наукового спрямування лабораторії, сконцентрованого виключно на білках. Він був упевнений, що пошук іде не в тому напрямку. Таємниця генів приховується не в білках, а в ДНК. Захоплений ідеями Вотсона, він відкинув власні дослідження, зосередившись на вивченні молекули ДНК. Так виник видатний дует двох по-дружньому конкуруючих талантів: молодого амбітного американця, що трохи знає біологію, та яскраво мислячого, хоча й неорганізованого тридцятип'ятилітнього британця, що розуміється на фізиці. Поєднання двох протилежностей викликало екзотермічну реакцію.

Вже за кілька місяців, зібравши докупи свої та отримані раніше, але не оброблені, дані інших, двоє дослідників наблизилися впритул до найвидатнішого відкриття в усій історії людства — розшифрування структури ДНК. Навіть у Архімеда, що вистрибнув із ванни, не було більшої нагоди хвалитися своїм відкриттям, ніж у Вотсона і Кріка, які святкували 28 лютого 1953 року свою перемогу в невеличкому пабі «Орел». «Ми відкрили секрет життя», — ніяк не міг прийти до тями Вотсон, побоюючись, що десь вони припустилися помилки.

Однак помилки не було. Все виявилося надзвичайно просто: ДНК містить у собі код, записаний вздовж усієї її молекули —

елегантно витягнутої подвійної спіралі, що може мати будь-яку довжину. Код копіюється завдяки хімічній спорідненості складових хімічних сполук — букв коду. Комбінації букв становлять собою текст пропису молекули білка, записаний наразі невідомим кодом. Приголомшували простота і витонченість структури ДНК. Пізніше Річард Докінз писав: «Справді революційним в ері молекулярної біології, яка настала після відкриття Вотсона та Кріка, було те, що код життя був записаний у цифровій формі, неймовірно схожій на код комп'ютерної програми».

Рівно через місяць після того як було оприлюднено структуру ДНК Вотсона та Кріка, в один і той самий день британська експедиція підкорила Еверест і на трон зійшла нова королева Англії. Якщо не враховувати невеличкого допису в *News Chronicle*, журналісти залишили поза увагою відкриття подвійної спіралі ДНК. Сьогодні ж вчені розглядають цю подію як найбільше відкриття століття, якщо не тисячоліття.

Відкриттю ДНК передували довгі роки розчарувань і поразок. Код генів, за допомогою якого записується інформація про спадковість, вперто не здавався. Проте тепер Вотсон і Крік стверджували, що відкриття було зроблено вражаюче легко, — кілька робочих версій, непогане знання фізики і наукове натхнення. Злам коду пройшов блискуче. Стало очевидним, що код генів — це комбінація чотирьох букв A, C, G і T. Комбінації цих букв перетворюються на текст іншого алфавіту, який складається із 20 букв — амінокислот, що є складовими субодиницями білків. Але як, де і яким чином?

Кращі ідеї народжувалися в голові Кріка, зокрема ідея про «адаптивну молекулу» — те, що ми зараз називаємо РНК. Хоча не було жодних експериментальних передумов, Крік дійшов висновку, що така молекула має існувати. Так і сталося. Однак у Кріка була ще одна ідея, яку називають «кращою з усіх хибних ідей». Крік розробив власний код для шифрування структури білка, який був значно елегантніший, ніж код матінки-Природи. Ідея була такою.

Припустимо, що одиницею коду є слово з трьох символів — *кодон*. (Думка про те, що в слові має бути не менше трьох літер, була очевидною. Поєднання чотирьох букв по дві букви у слові дають лише 16 можливих комбінацій, а цього недостатньо для кодування 20 амінокислот.) Тепер припустимо, що між словами немає ні проміжків, ні розділових знаків. Вилучимо із коду всі слова, які можуть бути неправильно інтерпретовані, якщо читання коду буде розпочате не з тієї позиції. Вдалу аналогію придумав Браян Хейс (Brian Hayes) — візьмемо всі трибуквені англійські слова, які можна записати буквами A, S, E і T: ass, ate, eat, sat, see, set, tat, tea і tee. Тепер вилучимо слова, які можуть бути помилково прочитані, якщо їх почати читати не з тієї букви. Наприклад, уявімо собі текст, записаний за допомогою цих слів без проміжків і розділових знаків. Візьмемо випадкових вісім символів у середині тексту: «ateateat». Оскільки нам невідомо, з якої літери починається текст, ми його можемо прочитати по-різному: «a tea tea t», «at eat eat» або «ate ate at». Таким чином, із трьох слів «tea», «eat» і «ate» в нашому словнику має залишитися тільки одне, щоб уникнути помилкового прочитання.

Крік здійснив ті самі маніпуляції з буквами A, C, G і T. Він одразу ж вилучив зі словника послідовності AAA, CCC, GGG і TTT. Потім він згрупував решту 60 слів таким чином, щоб кожна група містила слова з тих самих трьох букв, розташованих в певному порядку. Наприклад, слова ACT, CTA і TAC об'єднані в групу, оскільки C в них завжди стоїть після A (циклічно зсувається на одну позицію), A — після T, а T — після C. В іншій групі ми маємо слова ATC, TCA і CAT. Якщо ви зробите те саме, то отримаєте рівно 20 груп — саме така кількість різних амінокислот використовується в білках! Здавалося, це не могло бути простим збігом. Якщо вірити Кріку, то лише одне слово з групи кодувало амінокислоту, на решту ж слів має бути накладена заборона в генетичному коді.

Даремно Крік закликав не ставитися надто серйозно до його версії генетичного коду: «Наші припущення і здогадки щодо

генетичного коду, який нам належить розгадати, є такими хиткими й умоглядними, що ми не можемо на них покладатися. Ми взяли їх за основу лише тому, що, ґрунтуючись на простих і прийнятних з погляду фізики постулатах, нам вдалося отримати магічне число 20». Адже відкрита на той момент структура подвійної спіралі ДНК сама собою не надавала жодних свідчень щодо генетичного коду. Однак вчені не припиняли радіти. За п'ять років уже ніхто не сумнівався в правильності коду Кріка.

Проте час теорій стрімко спливав. На зміну їм прийшов експеримент. У 1961 році Маршалл Ніренберг (Marshall Nirenberg) і Йоганн Маттеї (Johann Matthaei) розшифрували одне «слово» генетичного коду. Для цього вони синтезували молекулу РНК, що складалася лише з букви U (урацил — еквівалент тиміну (літери Т) в молекулі ДНК). Потім синтезовані молекули помістили в суспензію рибосом і активованих амінокислот. Система запрацювала, видавши на-гора білковий полімер, що складався з однієї амінокислоти — фенілаланіну. Перше слово коду було зламано: UUU означає фенілаланін. Це відкриття поховало позбавлений розділових знаків код Кріка. Якби Крік мав рацію, генетикам ніколи не довелося б зіткнутися з мутацією «зсуву рамки зчитування», коли втрата одного нуклеотиду в середині гена перетворює на сміття весь подальший код. Утім, версія коду, якій віддала перевагу Природа, хоча й не така елегантна, однак більш стійка до мутацій заміни одного нуклеотиду іншим, оскільки одна й та сама амінокислота може кодуватися кількома кодонами (Hayes B. 1998. The invention of the genetic code. *American Scientist* 86: 6–14).

До 1965 року вже весь код був відомий, тож розпочалася ера сучасної генетики. Вершини, які з такими труднощами підкорювали генетики 1960-х, у 1990-х роках стали рутиною. Отже, в 1995 році наука повернулася до вже давно померлих пацієнтів Арчибальда Гаррода з їхньою почорнілою сечею. Тепер наука вже точно могла сказати, в якому місці та в якій хромосомі відбувається граматична помилка коду, яка призводить до алкаптонурії. Історія цієї

хвороби стала стислою історією генетики XX століття. Нагадаємо, алкаптонурія — це дуже рідкісне і незагрозливе захворювання, яке можна легко здолати, дотримуючись певної дієти. Саме тому хвороба залишалася нецікавою для лікарів і науки. У 1995 році двоє іспанських вчених, керовані передусім значущістю хвороби в плані історії генетики, взялися за розкриття таємниці. В експериментах із пліснявим грибком *Aspergillus* їм вдалося отримати мутант, який накопичував пурпурний пігмент за наявності в середовищі фенілаланіну, — гомогентизинову кислоту. Як і припускав Гаррод, мутант мав нефункціональну версію ферменту гомогентізатдегідрогенази. Розрізавши геном грибка на шматочки за допомогою спеціальних ферментів, вчені встановили фрагменти ДНК, які робили мутант несхожим на вихідну культуру. Зрештою їм вдалося відшукати у геномі грибка відповідний ген. Скориставшись послідовністю нуклеотидів гена, вчені провели пошук серед відомих послідовностей нуклеотидів геному людини, сподіваючись знайти щось схоже. Щастя їм усміхнулося. На довгому плечі хромосоми 3 знаходився «абзац» ДНК, послідовність букв у якому на 52% збігалася з послідовністю букв у гені грибка. Виокремивши цей ген у хворих на алкаптонурію і порівнявши його з відповідним геном здорових людей, вчені виявили різницю в одну «букву» чи то в 60-й, чи то в 90-й позиції від початку гена. Із втратою однієї «букви» через зсув рамки зчитування втрачається смисл усього подальшого тексту гена. Синтезований білок стає нефункціональним і не може виконувати свою роботу (Scazzocchio C. 1997. Alkaptonuria: from humans to moulds and back. *Trends in Genetics* 13: 125–127; Fernandez-Canon J. M., Penalva M. A. 1995. Homogentisate dioxygenase gene cloned in Aspergillus. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences of the USA* 92: 9132–9136).

Це приклад «нудного» гена, що виконує «нудну» біохімічну роботу в організмі людини, поломка якого призводить до «нудної» хвороби. У ньому немає нічого дивовижного чи унікального, якихось таємних зв'язків з інтелектом людини або гомосексуальними

нахилами. Він нічого не розповість нам про походження людини. Він не виявляє свого егоїстичного характеру, як деякі інші гени. Він не порушує законів Менделя і не може вбивати чи калічити. У всіх живих істот на планеті цей ген робить одну й ту саму роботу. Він є навіть у пекарських дріжджів і виконує ті самі функції, що й у людини. І все ж ген гомогентізатдегідрогенази заслуговує на те, щоб бути згаданим в історії генетики за ту роль, яку він відіграв у розумінні законів спадковості. Навіть цей сумний маленький ген символізує красу і досконалість законів природи, сформульованих колись Грегором Менделем, як їх матеріальне втілення в мікроскопічній спірально закрученій дволанцюговій молекулі з чотирьох букв, що лежить в основі всього живого на Землі.

Хромосома 4

ЛИХА ДОЛЯ

Розгорніть будь-який каталог геному людини, і замість списку потенціалів і можливостей людини ви побачите довгий перелік захворювань, назви яких, що зазвичай складаються із двох-трьох імен центральноєвропейських лікарів, несила запам'ятати. Один ген викликає хворобу Німанна-Піка, а інший — синдром Вольфа-Хіршхорна. Ще безліч генів спричиняють захворювання з не менш чудернацькими назвами. Створюється враження, що гени — це збудники хвороб. «Виявлено ген психічного захворювання», «Ген ранньої дистонії», «Виділено ген раку нирок», «Встановлено зв'язок аутизму з геном перенесення серотоніну», «Новий ген хвороби Альцгеймера», «Генетика маніакальної поведінки» — це звичайні заголовки друкованих та інтернет-видань.

Давати генам назви хвороб — так само безглуздо, як називати органи людини властивими їм захворюваннями: печінка в людини для цирозу, серце — для інфаркту, мозок — для безумства. Каталожні назви генів вказують не на глибину наших знань, а на ступінь нашого незнання того, як працює геном. Справді, все, що нам відомо про роботу більшості генів, — це те, яка хвороба в людини розвинеться, якщо цей ген припинить працювати. Це призводить до появи абсолютно хибних сентенцій у публікаціях, що відображають хід думок не лише в головах широкого загалу, а й лікарів: «У хворого X виявлений ген Вольфа-Хіршхорна». Неправильно. У всіх у нас є ген Вольфа-Хіршхорна. Як іронічно це не

звучить, його немає тільки в людей, які страждають на синдром Вольфа-Хіршхорна. Хвороба власне і є результатом повної відсутності цього гена в хромосомах хворого. Лише завдяки роботі цього гена всі інші люди не страждають на цей синдром. Причиною захворювань є мутації в генах, а не самі гени.

Синдром Вольфа-Хіршхорна — це рідкісне і дуже тяжке захворювання. Цей ген так потрібен організму, що його відсутність призводить до загибелі в ранньому віці. Цей ген, що лежить на хромосомі 4, є, напевно, одним із найвідоміших генів, пов'язаних з генетичними захворюваннями. Існує зовсім інше захворювання, також пов'язане з поломками в цьому гені: хорея Гантінгтона. Отже, мутація в гені викликає хорею Гантінгтона, а відсутність гена — синдром Вольфа-Хіршхорна. Нам майже нічого невідомо про те, які функції виконує цей ген у звичайному житті, натомість у найдрібніших деталях ми знаємо, де саме в гені можуть статися помилки і до яких жахливих наслідків для організму вони призводять. Ген містить багато разів повторюване «слово»: CAG CAG CAG CAG ... Це слово повторюється інколи 6 разів, іноді 30, а часом — сотні разів. Ваша доля, ваше здоров'я і ваше життя перебувають в руках цієї повторюваної послідовності. Якщо «слово» повторюється до 35 разів, все в нормі. У більшості з нас в геномі цей ген містить 10–15 повторів. Якщо слово повторюється понад 39 разів, то в середині життя або ближче до літнього віку людина раптом починає деградувати, поступово втрачаючи контроль над собою, і передчасно помирає. Хвороба починається з легких порушень інтелектуальних здібностей, потім з'являється тремор у руках і ногах, глибока депресія, часом галюцинації. Хвороба завершується повним психічним розладом і смертю через 15–25 років після її початку. І немає жодної надії, якихось засобів, аби вилікувати чи бодай призупинити хворобу. Важко уявити стан і якість життя людей, в сімейному анамнезі яких були хворі на хорею Гантінгтона, — все життя вони перебувають в очікуванні початку страшної хвороби.

Єдиною причиною хвороби є помилка гена. Якщо в гені більше 39 повторів, людина приречена на хорею Гантінгтона, якщо менше — ця хвороба їй ніколи не загрожує. В усьому цьому є така величезна частка детермінізму та лихої долі, про яку Кальвін навіть і не мріяв.

Джон Кальвін (John Calvin, 1509–1564) — французький теолог, засновник кальвінізму — теорії про всеосяжне передвизначення.

На перший погляд — нібито переконливий доказ того, що там, де залучені гени, вже нічого не можна змінити, тож ми змушені підкоритися долі. Справді, не має значення, чи вживаєте ви вітаміни, палите ви або ні, як тяжко і де ви працюєте. Вік, коли настане хвороба Гантінгтона, залежить лише від одного — скільки разів у гені повторилося слово CAG. Якщо в гені 39 повторів, то з упевненістю у 90% можна стверджувати, що безумство настане у 75 років, а перші симптоми з'являться в 66. Якщо 40 повторів, то до 59 років людина перетвориться на рослину, якщо 41 — то до 54 років, якщо 42 — до 37 років і т. д. Бідолашні, у яких близько 50 повторів у гені, втратять розум вже до 27 років. Дивує, як багато можуть означати повтори в одному гені. Якщо розтягнути хромосому вздовж усього екватора, то різниця, що відділяє хвору людину від здорової, становитиме ланцюжок нуклеотидів довжиною лише кілька сантиметрів (Gusella J. F. et al. 1996. Hantington's disease. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 61: 615–626).

Жоден гороскоп не може похвалитися такою точністю прогнозу. Жодна теорія причинно-наслідкових зв'язків, ані фрейдизм, ані марксизм, ані Біблія, ані чаклуни ніколи не передбачали долю людини з такою точністю. Ні пророки Старого Заповіту, ні всевидяще око грецьких оракулів, ні ясновидці та цигани з картами й магічними кристалами не могли визначити рік смерті людини, та ще й отримати наукове підтвердження цього. Перед нами

лежить пророцтво, що жахає своєю неминучістю і неухильністю, яке записане в генах. У геномі людини мільярди трисимвольних слів, однак лише кількість повторів цього слова в певному місці на хромосомі 4 сповна визначає нашу долю і психічне здоров'я.

Хворобу Гантінгтона, про яку широкий загал дізнався після смерті відомого співака Вуді Гатрі (Woody Guthrie) в 1967 році, вперше описав доктор Джордж Гантінгтон (George Huntington) у 1872 році на східному узбережжі Лонг-Айленда. Він зауважив, що на цю хворобу страждають члени однієї родини. Подальші дослідження показали, що хворі Лонг-Айленда були лише гілкою ширшого генеалогічного дерева, коріння якого сягало Нової Англії. У дванадцяти поколіннях цього роду зафіксовано тисячі випадків хвороби. Всі вони були нащадками двох братів, які емігрували із Саффолка (Suffolk) в 1630 році. Дехто з їхніх потомків були спалені в 1693 році в Салемі (Salem) за чаклунство. Ймовірно, чаклунством вважали ранні прояви хвороби Гантінгтона. Хвороба виявлялася лише у другій половині життя, коли бідолашні вже мали сім'ї та дітей, тож вона не впливала на чисельність потомства хворого і не відсіювалася в поколіннях. Навпаки, низка досліджень показала, що в людей з мутацією було навіть більше дітей, ніж у їхніх братів і сестер, які уникли цієї лихої долі (Huntington G. 1872. On chorea. *Medical and Surgical Reporter* 26: 317–321).

Хвороба Гантінгтона була першим описаним прикладом домінантного генетичного захворювання людей. На відміну від алкаптонурії, яка виникає тільки тоді, коли обидві копії гена пошкоджені, для виникнення хвороби Гантінгтона достатньо, аби зайві повтори з'явилися лише на одній хромосомі. Відомо, що хвороба розвивається швидше з сильнішими виявами розладів та з тенденцією до накопичення нових повторів, якщо ген успадкований від батька.

Наприкінці 1970-х років одна тверда у своїх намірах жінка вирішила кинути виклик хворобі Гантінгтона. Події відбувалися так. Вдова Вуді Гатрі невдовзі після смерті чоловіка засновує Комітет боротьби з хореєю Гантінгтона. До цього комітету входить доктор

Мільтон Векслер (Milton Wexler). Дружина і троє його шуринів страждають на хворобу Гантінгтона. Донька Векслера, Ненсі, знає, що з імовірністю 50% вона успадкувала цей страшний ген, тож пошук гена Гантінгтона стає для неї сенсом життя. Їй радили не поспішати. Шукати ген зараз — те саме, що шукати голку в копиці сіна. Це просто безглуздо. Тільки за кілька років, коли техніка і методи будуть більш досконалими, це стане можливим. На що Ненсі відповідала: «Якщо у вас хвороба Гантінгтона, ви не маєте кількох років, щоб чекати». Прочитавши в журналі публікацію венесуельського доктора Амеріко Негретте (Americo Negrette), вона в 1979 році вилітає до Венесуели в сільську місцевість, що загубилася десь на березі затоки Маракайбо (Lake Maracaibo). Тут розташувалися три села — Сан Луїс (San Luis), Барранкітас (Barranquitas) і Лагунета (Laguneta). Величезна і майже відрізана від моря затока Маракайбо знаходиться в західній частині Венесуели за горами Кордильєри-де-Меріда (Cordillera de Merida).

Серед жителів цих відрізаних від світу сіл, де всі були родичами, поширилася хвороба Гантінгтона. За переказами, хвороба прийшла у XVIII столітті із заїжджим моряком. Ненсі Векслер змогла простежити родовід сімей, які страждали на хворобу Гантінгтона, аж до початку XIX століття, до жінки на ім'я Марія Консепсіон (Maria Conception). Вона мешкала в Пуеблос-де-Агуа (Pueblos de Agua) — маленькому селі, що стояло на палях над водою. Векслер нарахувала 11 тисяч прямих потомків цієї жінки у восьми поколіннях, із яких в 1981 році дев'ять тисяч були живими. На момент прибуття Векслер 371 із них страждали на хворобу Гантінгтона, і ще 3600 мали ризик з імовірністю щонайменше 25% захворіти на цю недугу, оскільки принаймні один із дідусів чи одна з бабусь були її жертвами.

Векслер взялася до роботи з неймовірним ентузіазмом. І це можна було зрозуміти, адже вона сама могла захворіти на недугу Гантінгтона. «Нестерпно дивитися на численних дітей, — пише вона, — сповнених надії та сподівань на щасливе життя, попри

бідність і безграмотність, попри небезпечну і виснажливу роботу хлопчаків, що ловлять рибу в маленьких човниках на неспокійному озері, та тендітних дівчаток, що перебрали на себе всю хатню роботу та піклуються про хворих батьків, тоді як безжальна хвороба забирає в них батьків, дідусів і бабусь, тіток і дядьків, племінників і племінниць. Вони всі такі життєлюбні, енергійні, веселі, аж поки хвороба не встромить в них свої кігті» (Wexler N. 1992. Clairvoyance and caution: repercussions from the Human Genome Project. In: *The code of codes*. Ed. D. Kevels, L. Hood. p. 211–243. Harvard University Press).

Векслер почала копирсатися в копиці сіна, шукаючи там голку. Насамперед вона взяла аналіз крові у 500 людей — «спекотний, гомінкий день забору крові». Зразки крові вона надсилає для аналізу в лабораторію Джима Гаселла (Jim Gusella) в Бостоні. Він розпочинає пошук специфічних генетичних маркерів — випадково дібраних ділянок ДНК, які можуть бути, а можуть і не бути, специфічними для хворих людей. Фортуна посміхнулася йому, і в 1983 році він не лише знайшов маркерну послідовність, а й з'ясував, що ця послідовність знаходиться на довгому плечі хромосоми 4. Йому вдалося визначити, що десь серед цих трьох мільйонів пар нуклеотидів хромосоми лежать ті, з якими пов'язане виникнення хвороби. Незабаром він зміг звузити діапазон пошуку до 1 мільйона нуклеотидів. Копиця сіна стала меншою, однак все ще була чималою. І через вісім років точне місцезнаходження гена все ще залишалося таємницею. «Було надзвичайно складно розібратися в цих тернових заростях на вершині хромосоми 4, — пише Векслер. — Мабуть, так само складно, як зійти на Еверест» (див. посилання на Wexler N. 1992 у попередньому абзаці).

Наполегливість і впертість рано чи пізно приводять до перемоги. У 1993 році ген, нарешті, був знайдений, його текст прочитаний і мутація, яка призводить до хвороби, визначена. Ген кодує білок, що має назву гантінгтін. Білок був відкритий вже після гена, тому він так і зветься. Повторення «слова» CAG в середині гена

призводить до того, що в середині білка з'являється довгий ланцюжок з амінокислоти глутаміну (в генетичному коді CAG означає глутамін). У випадку з хворобою Гантінгтона що більше глутаміну в ланцюжку, то швидше розвивається хвороба (Hantington's Disease Collaborative Research Group. 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Hantington's disease chromosomes. *Cell* 72: 971–983).

Попри отримані дані причини виникнення хвороби залишалися нез'ясованими. Якщо ген пошкоджений, то чому він виконує свої функції упродовж 30–70 років життя? Можна припустити, що мутантна форма гантінгтіну поступово накопичується в клітинах, аж поки не призводить до колапсу. Так само відбувається, наприклад, у випадку із хворобою Альцгеймера і коров'ячим сказом — накопичення клейких згустків мутантного білка всередині нервових клітин призводить до їхньої смерті, ймовірно, внаслідок апоптозу — запрограмованого самогубства клітин. Під час хвороби Гантінгтона найперше вражаються клітини мозку, які керують координацією рухів, що призводить до тремтіння рук, а згодом — до паралічу (Goldberg Y. P. et al. 1996. Cleavage of hantingtin by apopain, a proapoptotic cystein protease, is modulated by the polyglutamine tract. *Nature Genetics* 13: 442–449; DiFiglia M. et al. 1997. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. Science 277: 1990–1993).

Несподівано виявилося, що проблеми із зацикленням «слова» CAG не обмежуються лише хворобою Гантінгтона. Було відкрито ще п'ять неврологічних спадкових захворювань, пов'язаних з «нестабільними повторами CAG» в абсолютно різних генах. Одне з цих захворювань — церебральна атаксія. Ще більш неочікуваним був результат експерименту, в якому послідовність багаторазово повторюваних нуклеотидів CAG вбудовували в гени мишей, дібрані випадковим чином. У всіх випадках спостерігалася картина нервового розладу, що нагадувала хворобу Гантінгтона. Отже, довгі повтори CAG можуть викликати неврологічні захворювання,

в якому б гені вони не перебували. Пізніше було встановлено, що дегенеративні розлади психіки можуть спричиняти повтори інших слів, які починаються із C, а закінчуються на G. Як наслідок, до шести відомих хвороб, зумовлених повторами CAG, додалися інші хвороби з тієї самої серії. Так, на початку одного гена на статевій хромосомі X було виявлено понад 200 повторів слів CCG і CGG, що призводить до захворювання, відомого як «ламка хромосома X», — з симптомами, які можуть змінюватися, але є цілком характерними для інших згаданих вище захворювань розладу психіки. (До 60 повторів вважається нормою, однак в деяких випадках кількість повторів сягала тисячі.) Повторення слова CTG від 5 до 1000 разів в одному з генів на хромосомі 19 призводить до міотонічної дистрофії. Ще дванадцять спадкових хвороб людини пов'язують із повторюваними нуклеотидними триплетами. Їх усі об'єднують у групу так званих поліглутамінових хвороб. У всіх випадках синтезованим білкам притаманно збиватися у грудки і накопичуватися в клітинах, що призводить до їхньої смерті. Відмінності в симптомах пов'язані з тим, що різні гени включаються в роботу в різних органах людського тіла (Kakiuza A. 1998. Protein precipitation: a common etiology in neurodegenerative disorders. *Trends in genetics* 14: 398–402).

Що ж такого надзвичайного у «слові» C * G, крім того, що воно позначає глутамін? Розгадка прийшла із відкриттям феномена, що дістав назву *антисіпації* чи *передбачуваної реплікації*. Було відомо, що в деяких випадках хвороби Гантінгтона у дітей, батьки яких теж страждали на цю хворобу, ця недуга загострюється і починається в молодшому віці, оскільки в їхній хромосомі кількість повторів зростає. Феномен передбачуваної реплікації полягає в тому, що чим більше повторів, тим з більшою ймовірністю кількість повторів ще більше зросте в наступному поколінні. Відомо, що нуклеотиди C * G в однонитковій ДНК, яка формується саме під час реплікації, утворюють так звані вушка голки — петлі, в яких комплементарні нуклеотиди C і G, що розділені одним

нуклеотидом, розташованим між ними, утворюють зв'язок. Петля розривається лише тоді, коли білок, який здійснює реплікацію, вже пройшов цей триплет. В результаті білок може бути відкинутий назад, і триплет буде скопійований повторно (Bat O., Kimmel M., Axelrod D. E. 1997. Computer simulation of expansions of DNA triplet repeats in the fragile-X syndrome and Hantington's disease. *Journal of Theoretical Biology* 188: 53–67).

Наведемо простий приклад. Якщо повторити нуклеотидний триплет шість разів — CAG CAG CAG CAG CAG CAG, — нескладно буде порахувати кількість повторів і скопіювати їх. Якщо ж повторів багато — CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG CAG, — я ладен закластися, що ви обов'язково зіб'єтеся, рахуючи їх. Приблизно те саме відбувається з білком, який виконує реплікацію ДНК. Що більше повторів, то більш імовірною стає помилка копіювання. Альтернативна (чи додаткова) гіпотеза полягає в тому, що ферменти системи виправлення помилок реплікації у разі численних повторів можуть самі помилятися і замість того щоб виправляти, створюють нові помилки (Schweitzer J. K., Livingston D. M. 1997. Destabilisation of CAG trinucleotide repeat tracts by mismatching repair mutations in yeast. *Human Molecular Genetics* 6: 349–355).

Можливо, причиною виявів хвороби в похилому віці є феномен поступового накопичення повторів. Лаура Манджаріні (Laura Mangiarini) в госпіталі Гая в Лондоні працювала із трансгенними мишами, в геном яких була вбудована частина гена Гантінгтона більш як із сотнею повторів. З'ясувалося, що в клітинах дорослих мишей кількість повторів ще більше зростала. У деяких випадках було виявлено до десяти нових повторів CAG. Утім, кількість повторів залишилася незмінною в клітинах мозочка — відділі головного мозку, що контролює рухи. Клітини мозочка припиняють ділитися невдовзі після народження, тому реплікація в них

не відбувається. Помилки накопичуються, лише коли клітини діляться і хромосоми подвоюються. У клітинах мозочка людини кількість повторів навіть зменшується, натомість збільшується в інших клітинах організму. Нові повтори CAG з'являються у клітинах, з яких розвиваються сперматозоїди, що пояснює встановлену залежність між часом вияву хвороби у дітей і віком батька. (Крім того, наразі відомо, що мутації у сперматозоїдах відбуваються приблизно уп'ятеро частіше, ніж в яйцеклітинах. Це пов'язано з тим, що сперма утворюється внаслідок інтенсивного поділу клітин, тоді як яйцеклітини утворюються лише раз.) (Mangiarini L. 1997. Instability of highly expanded CAG repeats in mice transgenic for the Hantington's disease mutation. *Nature Genetics* 15: 197–200.)

Були виявлені сім'ї, схильні до спонтанного виникнення мутації Гантінгтона. Вочевидь, причина полягає не лише в тому, що у цих людей в хромосомі вже були граничні значення повторів, скажімо між 29 і 35. Частота мутації у них майже вдвічі перевищувала значення, отримані для інших людей з такою самою кількістю повторів. Причина може бути така. Порівняємо дві хромосоми: в одній 35 триплетів CAG розділені вставками інших триплетів, наприклад CCA і CCG. Якщо фермент помилково зробить додаткову копію слова CAG, то кількість повторів зросте лише на одиницю. На іншій хромосомі також 35 триплетів CAG, за якими йдуть CAA і ще два CAG. Якщо відбудеться мутація і триплет CAA перетвориться на CAG, то кількість повторів, що йдуть один за одним, зросте одразу на три одиниці (Clong S. S et al. 1997. Contribution of DNA sequence and CAG size to mutation frequencies of intermediate alleles for Huntington's disease: evidence from single sperm analysis. *Human Molecular Genetics* 6: 2820–2825).

Здається, я дещо забігаю наперед, обрушуючи на вас шквал новітніх даних про нестабільні послідовності CAG в гені гантінгтіну. Повернімося в той час, коли ні білок гантінгтін, ні ген, ні послідовності в ньому та пов'язані з ними загострення розвитку хвороби ще не були відкриті і ніхто навіть гадки не мав, що існує ціле

сімейство спадкових психічних захворювань, близьких до хвороби Гантінгтона. З 1872 по 1993 рік майже нічого не було відомо про хворобу Гантінгтона, крім того, що вона пов'язана зі спадковістю. Та згодом повідомлення про хворобу почали з'являтися в наукових публікаціях, як гриби після дощу. Якщо сьогодні ви зберете всі статті про хворобу Гантінгтона і про мутацію, яка її спричиняє, то змушені будете просидіти не один день в бібліотеці. Починаючи з 1993 по 1999 рік на цю тему було опубліковано понад 100 статей. І все це лише про один ген. А в людини в геномі близько 60–80 тисяч генів. Тепер ви можете оцінити, яку бездонну скриньку Пандори відкрили Вотсон і Крік у 1953 році. Порівняно з тією кількістю інформації, що зберігається в людському геномі, всі інші відкриття в біології за попередні століття — це крапля в морі.

Попри те хвороба Гантінгтона досі залишається невиліковною. Знання, які я щойно звеличував, не дають нам навіть натяку на те, як лікувати цю недугу. Механічна, бездуховна простота мутації, що призводить до хвороби, робить ще більш пригніченим стан тих, хто чекає на ліки від неї. У людському мозку 100 мільярдів нервових клітин. Як увійти в кожну з них і вкоротити послідовність триплетів CAG в гені гантінгтіна?

Ненсі Векслер розповіла історію про жінку, що жила поблизу затоки Маракайбо. Вона прийшла в хатину-лабораторію Векслер для неврологічного обстеження на наявність симптомів хвороби. Жінка виглядала цілком здоровою, однак Векслер знала, що початкові прояви хвороби Гантінгтона можна визначити задовго до того, як пацієнт почуватиметься хворим. І в жінки, безумовно, ці симптоми були. На відміну від багатьох інших людей, що проходили обстеження, жінка поцікавилася результатом. Лікар відповіла запитанням: «А ви як гадаєте?» Жінка була впевнена, що з нею все гаразд. Лікар ухилилася від відповіді, пославшись на те, що діагностування хвороби потребує додаткових аналізів. Щойно жінка пішла, до лікаря влетів її помічник, який був дуже схвильований,

та запитав, що вона сказала жінці. Лікар переказала їхню розмову. «Слава богу! — відповів помічник. — Ця жінка говорила друзям, що якщо раптом в неї виявлять хворобу, вона зараз же накладе на себе руки».

Ця історія ставить нам кілька запитань, які не можуть не бентежити. Перше — це вдавано щасливе завершення історії. Адже в жінки була мутація. Вона однаково приречена померти: трохи раніше, наклавши на себе руки, чи трохи пізніше — довгою та мученицькою смертю. Вона не зможе уникнути смерті, попри те, що досвідчені лікарі були такі люб'язні та навідалися в ту діру, де вона жила. І, безперечно, знати правду про проблеми із власним здоров'ям — її право. Якщо вона була готова до суїциду, чи мали лікарі право приховувати від неї результати аналізів? З іншого боку, в лікарів була своя правда. Треба бути зовсім бездушним, щоб спокійно й діловито повідомити людині: «Можливо, ви скоро помрете». Діагноз, після якого не відбувається лікування, — це квиток до пекла. І ще одне запитання повисає в повітрі: чи потрібні взагалі лікарські обстеження, якщо після них не відбувається лікування? Жінка вважала, що з нею все гаразд. Може й добре, що вона ні про що не довідалась. Попереду в неї ще років зо п'ять нормального життя, доки неминуче безумство не прикує її до ліжка.

Батько цієї жінки помер від хвороби Гантінгтона. Вона знала, що з імовірністю у 50% вона також може захворіти. Дивна наука — статистика. Не можна бути хворим на 50%. З однаковою вірогідністю вона буде або на 100% хвора, або на 100% здорова. Знання про те, що з певною ймовірністю ти можеш захворіти на смертельну недугу, хоч і не призводить до хвороби, але й не дає спокою.

Ненсі Векслер побоюється, що наука наразі може потрапити в становище, в якому свого часу опинилася Тірезія — сліпа провидиця з античного міста Фіви. Випадково Тірезія побачила, як купалася Афіна, і богиня її осліпила. Згодом богиня зрозуміла, що погарячкувала, однак зір повернути вже була не в змозі (руйнувати — не будувати). Натомість Афіна наділила бідну Тірезію даром

провидиці. Якою ж жахливою була доля Тірезії — бачити майбутнє, та не мати змоги його змінити. «Це так тоскно, — скаржилася Тірезія Едіпу, — знати і бути безсилою». Їй вторить Векслер: «Чи так це цікаво знати, коли ти помреш, передусім якщо в тебе немає жодної можливості змінити це?» Багато з тих, хто пройшов тестування в 1986 році на наявність мутації Гантінгтона, вважали за краще залишитися в невіданні. Лише 20% звернулися за результатами аналізу. Цікаво, хоча це можна пояснити, що на трьох жінок, які прийшли за результатами, припадав лише один чоловік. Чоловіки більше переймаються собою, аніж своїми потомками (Wexler N. S. 1992. *Mapping fate*. University of California Press, Los Angeles).

Та навіть тоді, коли люди самі хотіли дізнатися про результат, виникали численні етичні та психологічні проблеми. Якщо один із членів сім'ї проходив обстеження, то результат стосувався усієї родини. Багато батьків змушували себе проходити обстеження заради дітей. З'ясувалося, що медперсонал був погано підготовлений навіть до оголошення результатів. Доводилося чути: «Половина ваших дітей захворіють». Це неправильно — ймовірність захворювання кожної дитини складає 50%. По суті, те саме, однак звучить не так убивчо. Від того, як лікар повідомить результат обстеження, залежить стан людини і її родини. Психологи вважають, що пацієнт почуватиметься краще, якщо сказати, що з імовірністю 3/4 його дитина не захворіє, замість того, що дитина захворіє з ймовірністю 1/4.

Хорея Гантінгтона — це крайній випадок генетичних захворювань, абсолютний фаталізм, що не залежить від умов життя і харчування людини. Кращі умови життя, ефективна медицина, здорова їжа, міцна родина і товстий гаманець ніяк не можуть вплинути на згубну мутацію. В цьому разі доля людини в її генах. Як за вірою августинців: дорога в рай відкривається за милістю Божою, а не за ділами твоїми. Приклад із хворобою Гантінгтона нагадує нам, що геном — не лише захоплива, а й страшна книга, на сторінках якої ми можемо знайти свою долю, яку не можна змінити.

Повністю присвятивши себе роботі, Ненсі Векслер вірила, що виявлення гена дасть змогу лікувати хворих чи бодай уповільнити розвиток хвороби. І, слід визнати, наразі вона перебуває набагато ближче до досягнення своєї мети, ніж десять років тому. «Я оптимістка, — пише Векслер, — навіть попри те, що знаю, що вибратися з цього болота можливостей передбачити, але неможливості змінити буде доволі складно... Я вірю, що знання, які ми отримаємо, варті того, щоб продовжувати роботу» (Wexler N. 1992. Clairvoyance and caution: repercussions from the Human Genome Project. In: *The code of codes*. Ed. D. Kevels, L. Hood. p. 211–243. Harvard University Press).

Ну а як справи у самої Ненсі Векслер? Кілька разів у 1980 році вона та її старша сестра Елліс збиралися в будинку свого батька Мілтона, щоб обговорити, чи варто їм пройти тест на захворювання Гантінгтона. Вони довго сперечалися, так і не дійшовши спільної думки. Мілтон переконував їх не проходити тест, оскільки неточні або помилкові результати можуть зіпсувати їм усім життя. Ненсі була впевнена, що тестування потрібне, однак її впевненість потроху танула під променями перспективи знання і повного безсилля щось зробити. Елліс записувала дискусію в щоденник, який потім став основою зворушливої книжки *Mapping fate* («Доля на карті»). В результаті жодна з жінок не пройшла тестування. Зараз Ненсі вже досягла того віку, в якому в її матері діагностували хворобу Гантінгтона (Wexler N. S. 1992. *Mapping fate*. University of California Press, Los Angeles).

Хромосома 5

НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ

Настав час для холодного душу. Дорогий читачу, я, автор цієї книжки, ввів вас в оману. Надто часто я використовував слово «просто» і бурмотів, тішачись вдалою метафорою, про дивовижну простоту генетики щось на кшталт «ген — це лише пропис у «книзі рецептів» білків, написаній напрочуд простою мовою». Так, поломка простого гена на хромосомі 3 викликає алкаптонурію, а інший простий ген на хромосомі 4, якщо він надто довгий, — хорею Гантінгтона. Якщо в людини є мутація, вона починає хворіти, якщо її немає — людина здорова. Жодних дискусій, статистики й інших непорозумінь. Таким чином, життя людини видавалося нудним і передбачуваним. Воно, як горошини, — або гладеньке, або зморшкувате.

Насправді світ влаштований інакше. Він сповнений півтонів, нюансів, особливостей і залежностей. Менделівська генетика так само непридатна для розуміння всієї складності та різноманіття спадковості, як евклідова геометрія — для опису різноманіття форм живого дерева. За рідкісними винятками тяжких генетичних захворювань, якими, слава Богу, більшість людей не страждає, вплив генів на наше життя вплітається тонкими нитками в різноманіття інших факторів. Ми не поділяємося на велетнів і карликів, як менделівські рослини гороху. Більшість із нас знаходяться

десь посередині. Ми не поділяємося, як горошини, на зморшкуватих і гладеньких. Зморшки є у всіх, у когось їх більше, у когось — менше. І в цьому немає нічого дивного. Як вода, що складається з молекул, не є просто жменею маленьких більярдних кульок, так і людина — це не просто сума генів. Здоровий глузд підказує нам, що навряд чи вийде передбачити вплив генів розв'язуванням кількох простих математичних рівнянь. Цікаво спостерігати, як на вашому обличчі змішуються риси батька й матері. А якщо поглянути на вашого брата чи сестру, то буде зовсім інша картина. Кожна дитина в родині — унікальна.

Ласкаво просимо у світ плейотропності та плюралізму! Ваш зовнішній вигляд визначався не лише генами, відповідальними за цю ознаку, а й роботою всіх інших генів. Крім того, на зовнішній вигляд впливають численні негенетичні чинники, як-от мода, ваші смаки та вподобання, а також рішення, які ви приймаєте. Хромосома 5 — зручний об'єкт для ворожіння на кавовій гущі, щоб подивитися, як із різноманіття генів складається розмита, але багата на форми і півтони картина спадковості. Та не будемо кидатися у вир напівтіней з головою. Давайте рухатися поступово. Я й надалі розповідатиму вам про захворювання, однак цього разу йтиметься не про генетичну хворобу, точніше не зовсім про хворобу, а про схильність до неї. Хромосома 5 прихистила ціле сімейство генів, що розглядаються як головні претенденти на номінацію «генів астми». Однак все, що пов'язано з ними, оповите мантією *плейотропності* — спеціальний термін для опису різноманітних виявів спадковості, пов'язаних з роботою численних генів. Астма — типовий приклад плейотропного захворювання. Вчені, як не силувалися, ще й досі не впіймали на гарячому головний ген астми.

Це захворювання в різних формах властиве всім людям. Майже кожен із нас страждає від алергії на якийсь подразник, якщо не від народження, то в певний період життя. Є безліч суперечливих теорій щодо природи алергії. Ви можете приєднатися до будь-якої

з протиборчих партій. Поборники чистоти звинувачують у всьому забруднення довкілля. Інші вважають, що загроза астми причаїлася в килимах, меблях та будівельних матеріалах. Хтось бачить причину астми у стресах і перевантаженнях на роботі або в школі. Ті, хто не люблять мити руки, звинувачують у всьому надокучливу гігієну. Інакше кажучи, астма відображує всю складність нашого світу.

Астма — це вершина айсберга, що має назву *атопія*, — спадкова схильність до алергічних реакцій. Не дивно, що більшість астматиків мають також алергію на деякі продукти або речовини. Астма, екзема, алергія та анафілаксія — усе це вияви одного синдрому, пов'язаного з роботою певних клітин організму, які активізуються одними й тими самими молекулами імуноглобуліну-Е. Одна людина з десятьох має клінічні вияви алергії — від легких нападів сінної лихоманки до анафілактичного шоку, який може розвитися протягом лічених секунд від укусу бджоли чи з'їденого горішка арахісу і призвести до смерті. Якою б не була причина постійного збільшення кількості астматиків, саме цей чинник впливає на частоту і загострення виявів усіх інших атопічних захворювань. Відомо, що дитина, в якої була алергія і яку вона переросла, має значно менше шансів захворіти на астму в дорослому віці.

І ще одне зауваження стосовно причин виникнення астми і тверджень щодо стрімкого зростання кількості астматиків. У деяких публікаціях можна прочитати, що кількість астматиків за останні 10 років зросла на 6%, а кількість людей, які страждають алергією на арахіс, — на 7% за той самий період, і що смертність від астми набуває загрозливих тенденцій. А лише кількома місяцями пізніше інші дослідники пишуть так само впевнено, що за їхніми даними приріст хворих на астму — це ілюзія. Вочевидь люди почали більше приділяти увагу астмі, частіше звертатися до лікарів у тих випадках, в яких раніше ніколи б не звернулися, вважаючи своє захворювання простою застудою. У 1870 році Арман Труссо (Armand Trousseau) присвятив астмі розділ своєї книжки *Clinique Médicale* («Клінічна

медицина»). Він описав випадок астми у двох братів-близнюків, яких ця хвороба вкладала в ліжко в Марселі та інших містах і які повністю її позбувалися в Тулоні. Труссо це видалося дуже дивним. Утім, вже саме зауваження ним цього випадку не свідчить на користь того, що хвороба в ті часи траплялася рідко. Хоча й не можна виключати того факту, що кількість хворих на астму та алергії справді зростає і причиною цього є забруднення довкілля.

Власне, про яке забруднення йдеться? Більшість із нас вдихає набагато менше диму, ніж наші предки, які користувалися буржуйками і грубками. Тож видається сумнівним, що причиною зростання алергії став смог. Відомо про випадки гострих нападів астми, викликаних сучасною побутовою хімією. Різноманітні хімікалії, які розсипають на звалищах і широко використовують у промисловості, як-от ізоціанати, тримеллітовий ангідрид і фталевий ангідрид, потрапляють у повітря, яким ми дихаємо, і можуть спричинити астму. Було зафіксовано, що під час розвантаження танкера з ізоціанатом в американському порту, поліцейські, які керували рухом поблизу, невдовзі потрапили до лікарні з нападами астми, яка потім у декого з них повторювалася неодноразово до кінця їхнього життя. І все ж є різниця між астмою, що виникла під впливом високої концентрації подразнювальної речовини, і побутовою астмою, яка виникає без видимих причин. Наразі немає точних даних про те, що граничний вміст домішок хімічних речовин в повітрі може підвищити ризик захворювання на астму.

Трапляються випадки виробничої астми у людей, які працюють на застарілих, погано обладнаних підприємствах: у звірівницьких господарствах, перукарнях, кав'ярнях, ремонтних майстернях. Описано понад 250 різних видів астми, що розвивається внаслідок впливу виробничих чинників. Однак набагато частіше, приблизно в половині випадків, алергію провокує послід маленьких невидимих оку пилових кліщів, які у великій кількості копошаться в наших килимах і меблях, користуючись разом з нами всіма благами центрального опалення.

Список алергенів, наведений Американською асоціацією легеневих захворювань (American Lung Association), гарантує нам зустріч хоча б з одним із них: пилок, пір'я, спори грибів, їжа, холод, емоційний стрес, надмірні навантаження, морозне повітря, пластмаси, металева стружка, дерева, вихлопні гази, цигарковий дим, фарби, аерозолі, аспірин, серцеві краплі, і — уявіть собі — навіть сон. Попри те що алергенами заповнений увесь світ, все-таки астма — переважно міська проблема. Найбурхливіше зростання кількості хворих реєструється в нових містах, що зводяться в місцях, де колись були села. Наприклад, на південному заході Ефіопії є невеличке місто Джима (Jimma), якому трохи більше десяти років. Епідемія астми в цьому районі також триває вже десять років. Причина зростання кількості алергій у містах не зовсім зрозуміла. Справді, в містах більше вихлопних газів і озону, натомість антисанітарні умови життя більш властиві селу.

Є теорія, що в стерильному життєвому просторі ймовірність появи астми в людини зростає. Можливо, проблема в гігієні, а не в її відсутності. Діти, у яких є старші брат або сестра, рідше хворіють на астму. Мабуть, це відбувається тому, що їм змалечку доводиться більше стикатися з пилом і вуличним брудом, ніж дитині, яка в родині єдина. Обстеження 14 тисяч дітей у місті Бристоль показало, що в тих із них, хто мив руки щонайменше п'ять разів на день, а також двічі на день приймав душ, ймовірність захворіти на астму становила 25%. У тих дітей, які мили руки не більше трьох разів на день і купалися через день, ризик виникнення хвороби був удвічі меншим. Припускають, що для розвитку нормальної імунної системи організму потрібен контакт з бактеріями, передусім з ґрунтовими мікобактеріями. В цьому разі результати стимуляції імунної відповіді відрізняються від результатів, отриманих під час імунізації вакцинами, бо залучаються зовсім інші механізми. Оскільки два відділи імунної системи, якими завідують, відповідно, клітини Th_1 і Th_2, змагаються один з одним у дітей, що живуть у стерильній чистоті, але вакцинованих проти

різних захворювань, Th_2-залежна імунна система набуває неприродної суперактивності. А саме ця система спеціалізується на знищенні паразитів на слизовій і в кишечнику, що супроводжується масованим викидом гістаміну. Гістамін, зі свого боку, чинить на алергію, астму або екзему такий самий вплив, як бензин на вогонь. Нашу імунну систему потрібно «навчати», а навчання відбувається під час контакту імунних клітин з ґрунтовими мікобактеріями. Якщо мікробів немає, виникає дисбаланс імунної системи, що призводить до алергій. На підтвердження цієї теорії в лабораторних умовах у мишей, сенсибілізованих до яєчного білка, вдавалося послабити або зупинити напад алергії за допомогою препаратів, створених на основі ґрунтових мікобактерій. Інші дослідження в Японії показали, що у школярів, імунізованих вакциною проти туберкульозу лише раз, ризик захворіти на астму був вищим, ніж у дітей, щеплених двічі. Можна припустити, що повторне введення мікобактерій вже стимулювало Th_1-залежну систему, яка трохи вгамувала своїх Th_2-колег. Висновок простий: викидайте стерилізатори пляшечок дитячого харчування і вирушайте на пошуки ґрунтових мікобактерій (Hamilton G. 1998. Let them eat dirt. *New Scientist*, 18 July 1998: 26–31; Rook G. A. W., Stanford J. L. 1998. Give us this day our daily germs. Immunology Today 19: 113–116).

Згідно з іншою теорією, астма — це результат активності клітин імунної системи, відповідальних за боротьбу з глистами. У кам'яному віці (та й у середні віки) імуноглобулін-Е-залежна система працювала вдень і вночі, не припиняючи боротьби з глистами всіх родів і різновидів. У неї не було часу перейматися екскрементами кліщів і котячою шерстю. Сьогодні ця система нічим не зайнята і гіперсенсибілізована на будь-які подразники. Хоча ця теорія базується на дещо сумнівних уявленнях про роботу імунної системи, є спостереження, що свідчать на її користь. Не існує жодної гострої форми сінної лихоманки, яку не міг би вилікувати один солітер, проте складно сказати, з чим би пацієнт волів залишитись.

Ще одна теорія пов'язує зростання захворюваності на алергію в містах із тим, що люди більше часу проводять у закритих приміщеннях серед килимів і пір'яних подушок, населених багатомільйонною армією пилових кліщів. Є також теорія, згідно з якою людина стає чутливою до астми завдяки помірним вірусам (наприклад, аденовірусам, що викликають легку застуду), які вражають міське населення через його скупченість і схильність до щоденних стресів. Теорій, що пояснюють засилля вірусів, ще більше, ніж теорій виникнення астми. Тут і надмірні навантаження дітей у школі в поєднанні з переохолодженням під час перерв, коли вони вибігають на вулицю без верхнього одягу. Перманентність інфекції пояснюється тим, що сучасні люди можуть легко і швидко переміщуватися з міста в місто і навіть із країни в країну, збагачуючи своїх співгромадян новими штамами вірусів. Відомо понад 200 різних вірусів, здатних викликати те, що ми називаємо респіраторним захворюванням. Доведено зв'язок між виникненням хронічних інфекцій у дітей та астмою з частим інфікуванням синцитіальним вірусом. Ще за однією версією виникнення астми пов'язане з її особливим впливом на імунну систему урогенітальних бактерій, що зумовлюють неспецифічні уретрити у жінок з такою самою частотою, з якою виникає астма. Ви можете обрати будь-яку з теорій, яка вам більше подобається. Особисто мені найпереконливішою видається версія про надмірне захоплення гігієною в наші дні, утім, заради зміцнення здоров'я я не погодився б жити в стійлі. Та єдине, в чому сходяться вчені, — це те, що розвиток астми обумовлений генетичними чинниками. Але як щодо фактів, які свідчать про зростання кількості хворих на астму? Навряд чи гени змінилися останнім часом.

І все ж, чому вчені вважають, що астма принаймні почасти є генетичним захворюванням? Що вони мають на увазі? Напад астми виникає внаслідок набряку дихальних шляхів під впливом гістаміну, який рясно виділяють стовбурові клітини під впливом імуноглобуліну-Е, що переходить в активний стан за наявності молекул

саме тієї речовини, на яку він сенсибілізований. Ланцюжок причинно-наслідкових взаємодій прямолінійний і добре вивчений. Те, що імуноглобулін-Е може активізуватися різними речовинами у різних людей, пояснюється особливою будовою цього білка. Його просторова конфігурація може легко змінюватися під час синтезу. Як трансформер, імуноглобулін-Е можна скрутити таким чином, щоб він ідеально контактував з будь-яким чужорідним білком-алергеном. Тому в однієї людини астму можуть викликати екскременти кліщів, у іншої — кавові зерна, однак механізм розвитку реакції буде однаковим — через активізацію певної форми імуноглобуліну-Е.

Якщо є ланцюг біохімічних реакцій, контрольованих білками, то мають бути гени, які кодують ці білки. Ми пам'ятаємо, що кожен білок синтезується під контролем свого гена, однак у разі імуноглобуліну-Е це відбувається під контролем двох генів. Те, що у деяких людей спостерігається алергія саме на шерсть тварин, імовірно, пов'язано з певними змінами генів імуноглобуліну-Е внаслідок мутацій.

Це стало зрозуміло, коли з'явилися статистичні підтвердження того, що астма є сімейним захворюванням. У деяких місцевостях мутації, що призводять до астми, надзвичайно поширені. Одна з таких місцевостей — відлюдний острів Трістан-да-Кунья (Tristan da Cunha), населений, вочевидь, потомками людини, яка страждала на астму. Незважаючи на приємний помірний клімат, гострі вияви астми було відзначено у 20% населення острова. У 1997 році група генетиків, фінансована біотехнологічною компанією, вирушила в далеку заморську подорож на цей острів. Вони взяли аналізи крові у 270 із 300 остров'ян, сподіваючись знайти мутацію, що призводить до астми.

Виявлення мутації зможе прояснити причини астми, що допоможе в пошуках нових ефективних ліків. Санітарно-гігієнічні дослідження можуть пояснити загальні причини зростання захворюваності, та щоб зрозуміти, чому в одного брата розвинулася

хвороба, а в іншого ні, потрібно знати, в якому гені відбулася мутація.

Однак у цьому разі, на відміну від попередніх прикладів генетичних захворювань, доволі складно визначити, що є «нормою», а що — «мутацією». У випадку з алкаптонурією було абсолютно зрозуміло, який ген «нормальний», а який «ненормальний». З астмою ж все набагато складніше. У кам'яному віці імунна система, що гостро реагувала на пилових кліщів, не створювала проблем, бо пилові кліщі не були аж такими поширеними в тимчасовому стійбищі первісних мисливців, які нишпорили саваною. І якщо ця імунна система ефективно боролася з глистами, то нинішній астматик був би більш здоровою людиною в кам'яному віці, ніж будь-хто інший. Одним із відкриттів генетики останнього десятиріччя стало те, що між нормою і мутацією не завжди можна провести чітку межу.

Наприкінці 1980-х років одразу кілька груп вчених взялися до пошуку гена астми. До середини 1998 року було знайдено не один ген, а п'ятнадцять. Вісім генів-кандидатів знаходилися на хромосомі 5, по два — на хромосомах 6 і 12 і по одному — на хромосомах 11, 13 і 14. Це якщо не брати до уваги ті два гени, що кодують імуноглобулін-Е — центрального гравця алергічної відповіді, — і знаходяться на хромосомі 1. Під книгою про генетику астми міг би поставити свій підпис кожен із цих генів, до того ж у будь-якому порядку. У кожного з них були свої палкі прибічники, які лобіювали значущість внеску в розвиток астми саме свого гена. Генетик з Оксфорда Вільям Куксон (William Cookson) розповідав, як його конкуренти реагували на відкритий ним зв'язок між схильністю до астми та генетичним маркером на хромосомі 11: дехто вітав, інші поквапилися оприлюднити спростування, опублікувавши результати незавершених досліджень з очевидними недоліками і недостатньою кількістю повторностей, зверхньо та зневажливо висміюючи «логічні диз'юнкції» і «особливі гени графства Оксфордшир». Хтось привселюдно дошкуляв

ущипливими словами, а хтось анонімно звинувачував у підтасовуванні фактів. (Цікаво, що введення в оману в науці вважають найстрашнішим злочином, натомість брехню в політиці сприймають як дрібні дитячі пустощі.) Навколонауковий дискурс розвивався по спіралі — від сенсаційної публікації в *Sunday* щодо гіперболізованого відкриття Куксона, до телевізійної програми, яка піддала обструкції публікацію, після чого здійнялася хвиля взаємних звинувачень телевізійників і журналістів. «Чотири роки скептицизму і взаємної недовіри, — писав Куксон примирливо, — дуже виснажили всіх нас» (Cookson W. 1994. *The gene hunters: adventures in the genome jungle*. Aurum Press, London).

Таким є зворотний бік наукових відкриттів. Утім, порівнювати вчених з золотошукачами, що нишпорять у пошуках лише грошей та слави, також було б невірним. Завдяки численним публікаціям у жовтій пресі, повідомляти про нові гени алкоголізму чи шизофренії вже вважалося моветоном. Закрадаються сумніви щодо ефективності самих методів сучасної генетики. Критика не безпідставна. Справді, прості та яскраві заголовки в популярних виданнях не відображують усієї складності наукової проблеми. І все ж вчений, який виявив зв'язок між геном і захворюванням, мусить опублікувати ці дані, попри шквал критики і глузування. Навіть якщо потім виявиться, що зв'язок помилковий, шкоди буде небагато — значно менше, ніж у випадку, якби важливий ген було відкинуто вбік через невпевненість вченого в результатах.

Куксон із колегами врешті-решт виявили на хромосомі сам ген і мутацію в ньому, яка сприяє схильності до астми. Тепер не було сумнівів, що це один із генів астми. Однак ця мутація пояснює лише 15% випадків захворювання. Крім того, коли інші вчені намагалися знайти підтвердження цієї залежності у своїх пацієнтів, статистична достовірність результатів була на межі похибки. Такою є непокірлива природа всіх генів астми. У 1994 році один із суперників Куксона, Давид Марш (David Marsh), опублікував повідомлення про взаємозв'язок астми з геном інтерлейкіну-4 на

хромосомі 5, виявленим під час вивчення випадків захворювання в одинадцяти амських сімей.

Амські меноніти — відгалуження секти менонітів у США.

Утім, це відкриття також складно було підтвердити, проводячи незалежні дослідження. У 1997 році фінські вчені переконливо довели відсутність зв'язку між цим геном і захворюванням на астму. І в тому самому році під час вивчення астми у змішаних міжрасових американських сім'ях було виявлено одинадцять ділянок хромосом, що могли сприяти схильності до алергій. Причому десять з них були специфічними для конкретних етнічних груп. Інакше кажучи, гени, що впливають на схильність до астми африканців, можуть відрізнятися від генів, пов'язаних з астмою у європейців, а їхні гени, своєю чергою, цілком можуть не збігатися з генами астми у латиноамериканців (Marsh D. G. 1994. Linkage analysis of IL_4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin-E concentrations. *Science* 264: 1152–1156).

Різниця між статями виявилася не менш разючою, ніж різниця між расами. Згідно з даними Американської асоціації легеневих захворювань, вихлопні гази карбюраторних машин частіше викликають напади астми у чоловіків, натомість для жінок більш подразливими виявилися вихлопні гази дизелів. Як правило, алергії у чоловіків виявляються в дитинстві та в юнацькому віці, а потім минають, а в жінок — у 25–30 років, і вже не минають. («Як правило» означає, що це правило має багато винятків, утім, як і будь-які інші.) Це спостереження пояснює той факт, що люди часто пов'язують свою спадкову схильність до алергії із хворобою матері, а не батька. Насправді ж схильність батька, яка вже реалізувалася в дитинстві, а потім минула, могла передатися дітям у спадок.

Проблема полягає в тому, що складний механізм розвитку імунної відповіді на алергени перебуває під впливом багатьох

чинників, внаслідок чого можна знайти ще багато генів астми, однак всі вони лише частково впливатимуть на розвиток захворювання. Візьмемо, наприклад, ген $ADRB_2$, що лежить на довгому плечі хромосоми 5. Він містить у собі пропис білка бета-2-адренергічного рецептора, який контролює бронходилатацію (розслаблення гладком'язової тканини дихальних шляхів) і бронхостеноз (звуження бронхів) — дві основні ознаки астми, що призводять до утрудненого дихання. Ліки для блокування нападу астми націлені саме на цей рецептор. Не дивно, що ген $ADRB_2$ розглядався як головний претендент на роль «гена астми». Вперше послідовність нуклеотидів цього гена завдовжки 1239 букв було виокремлено з клітин китайського хом'ячка. Згодом ген було знайдено в геномі людини і ретельно обстежено. Різницю виявили, коли порівняли гени хворих з тяжкою формою астми з частими нічними нападами та ген хворих на астму інших форм. Відмінність полягала в єдиному нуклеотиді під номером 46. У хворих на астму з нічними симптомами в цьому місці стояла літера A замість G. Букву G на 46-й позиції було виявлено у 8% нічних астматиків і у 52% хворих з іншою формою астми. Розбіжність — статистично достовірна, але неоднозначна (Martinez F. D. 1997. Association between genetic polymorphism of the beta-2-adrenoceptor and response to albuterol in children with or without a history of wheezing. *Journal of Clinical Investigation 100*: 3184–3188).

Варто також зауважити, що хворих на астму з нічними нападами відносно небагато, тобто вплив гена $ADRB_2$ незначний. Дані інших вчених зовсім все заплутали. Виявилося, що та сама мутація в тому самому гені впливає на звикання хворих до ліків від астми. Відомі випадки, коли дія ліків, наприклад формотеролу, після кількатижневого чи кількамісячного застосування починає слабшати. Було встановлено, що звикання розвивається швидше у тих хворих, у яких на 46-й позиції в гені $ADRB_2$ стоїть G замість A. Вкотре з'ясувалося, що відповіді на запитання, де мутація, а де — норма, немає.

«Найімовірніше», «можливо», «в деяких випадках» — як це не схоже на той жорсткий детермінізм, як у випадку з хворобою Гантінгтона (див. розділ 4). Безперечно, заміна A на G, і навпаки, якось впливає на схильність до астми, однак жодним чином не пояснює, чому в одних людей астма розвивається, а в інших — ні. Вплив того чи іншого «гена астми» завжди виявлявся лише в невеликої обмеженої групи людей, натомість в іншій групі вплив цього гена завуальований завдяки багатьом іншим чинникам. Приходиться звикати до такої невизначеності. Що глибше ми пізнаємо геном, то менше в ньому знаходимо місць для фаталізму. Генетика — гра ймовірностей, можливостей і схильностей. Це не суперечить уявленням Менделя про спадковість з його простими формулами розподілу рецесивних і домінантних ознак. Просто більшість ознак перебувають під прямим чи непрямим впливом сотень генів, що нівелює вплив мутації в одному з них. Геном так само складний і багатогранний, як і саме життя, бо він і є саме життя. Сподіваюсь, цей розділ видався вам не таким нудним, як попередній. Прямолінійний детермінізм, чи то в генетиці, чи в суспільних стосунках, пригнічує тих, хто цінує свободу життя.

Хромосома 6

ОБДАРОВАНІСТЬ

Хоч як я не боровся із собою, та перші розділи цієї книжки присвятив генетичним захворюванням. Тепер я, аби спростувати це, сто разів мав би написати: ГЕНИ ІСНУЮТЬ НЕ ДЛЯ ТОГО, ЩОБ СПРИЧИНЯТИ ЗАХВОРЮВАННЯ. Мутація і генетичне захворювання — це не одне й те саме. Лише в деяких генах внаслідок певних мутацій відбуваються пошкодження, які призводять до захворювання. У більшості інших випадків змінення гена не погіршує його, а робить інакшим. Не можна стверджувати, що ген блакитних очей — це зламаний ген карих очей, а ген рудого волосся — це пошкоджений ген брунатного волосся. Різні стани генів називають алелями, тобто альтернативними версіями одного й того самого гена, серед яких немає ні поганих, ні гарних. Вони всі нормальні, хоча й відрізняються один від одного.

Ви вже познайомилися з кількома простими прикладами спадковості, тож час зазирнути в найзаплутаніші хащі генетичного лісу — успадкування інтелекту.

Хромосома 6 — найкраще місце, звідки варто розпочинати вивчення цієї теми. Саме на цій хромосомі в 1997 році один завзятий, ба навіть зухвалий, вчений знайшов «ген інтелекту». Треба бути сміливою людиною, щоб повідомити про таке, усвідомлюючи, що хвиля скептицизму і глузувань неодмінно впаде на твою голову. Причиною такого скептицизму є те, що цю тему давно вже заплямували псевдовчені, виконуючи політичні замовлення. А якщо

спиратися на здоровий глузд, матінка-Природа не могла доручити розвиток нашої інтелектуальності сліпим генам, надавши перевагу вихованню, навчанню, культурі та життєвому досвіду.

Однак саме про «ген інтелекту» повідомили в 1997 році Роберт Пломін (Robert Plomin) з колегами. Щороку в літньому таборі в штаті Айова в США збираються з усіх шкіл Америки вундеркінди у віці 12–14 років, що демонструють виняткові успіхи та знання, близькі до геніальності. (До табору запрошують 1% учнів, що показали кращі результати тестування з IQ у межах 160.) Пломін припустив, що у цих дітей ідеальними мають бути всі гени, які так чи інакше впливають на інтелект. Були проведені дослідження крові дітей, після чого група Пломіна змогла знайти маленьку специфічну ділянку ДНК на хромосомі 6. (Правду кажучи, пошук вівся не в усьому геномі, а на хромосомі 6, бо саме на її специфічну роль у набутті інтелекту вказували дослідження інших вчених.) Крок за кроком просуваючись уздовж довгого плеча хромосоми 6 вдалося знайти ділянку, яка в більшості геніальних дітей відрізнялася від середньостатистичних показників. Так само, як і у випадку з астмою, закономірність не була абсолютною. Насправді у геніальних дітей ця ділянка хромосоми частіше змінювалася в один бік. Змінювана послідовність знаходилася в середині гена, якому дали ім'я *IGF_2R* (Chorney M. J. et al., 1998. A quantitative trait locus associated with cognitive ability in children. *Psychological Science* 9: 1–8).

Розвиток напряму в генетиці з проблем вивчення інтелекту ніколи не проходив гладко. В історії науки, мабуть, складно знайти більші дурниці, ніж ті, що були проголошені стосовно інтелекту. Насамперед постає питання, кого зарахувати до розумних, а кого — до дурних. Я жодного поняття не маю про свій рівень IQ. Я проходив тести у школі, але ніколи не цікавився результатом. Першого разу я навіть не зрозумів, що час складання тесту обмежений, тож не відповів і на половину запитань. Це може свідчити про мою неуважність, але до чого тут інтелект? Здоровий глузд і життєвий досвід переконують мене в недостовірності

вимірювання інтелекту в балах. Абсурдною видається сама ідея, що таку складну штуку, як інтелект, можна виміряти в людини впродовж півгодини.

Справді, перші методи вимірювання інтелекту були дуже примітивними і ґрунтувалися на упередженому ставленні до цієї проблеми. Піонером у цьому напрямку досліджень був Френсіс Гальтон (Francis Galton). Він почав спостерігати за розвитком дітей у різних сім'ях з метою відокремлення вродженого інтелекту від набутого. Гальтон не приховував своїх переконань: «Моєю основною метою було розібратися в різноманітності успадкування здібностей у людей, а передусім у різних сім'ях і расах, щоб на прикладах самої природи простежити, як в еволюції людини більш досконалі родини відтискали на узбіччя відсталих, а також щоб зрозуміти, чи не варто нам докласти зусиль та посприяти природному поступу еволюції, а не залишати ці питання напризволяще» (Galton F. 1883. *Inquiries into human faculty*. Macmillan, London).

Інакше кажучи, Гальтон задумав виводити більш досконалі породи людей, так само, як виводять нові породи великої рогатої худоби.

Саме у США перевірка інтелекту набула особливо потворних форм. Тести на інтелектуальність на початку минулого століття впровадив в американське життя Генрі Годдард (H. H. Goddard), запозичивши їх у француза Альфреда Біне (Alfred Binet). Було запропоновано провести тестування серед іммігрантів, щоб перевірити, чи підходять вони для Америки. Годдард був не лише впевнений в тому, що більшість іммігрантів «ідіоти», а й у тому, що професіонал зможе відокремити розумних від дурнів, поставивши їм кілька запитань. Справді, результати були нижче середнього рівня або, як казали, західно-американського рівня. Ну звідки єврейським хлопчикам з Польщі було знати, що сітка на тенісному корті натягується посередині, якщо вони цю гру у живі очі не бачили. Годдард був абсолютно переконаний в тому, що інтелект — це вроджена якість: «Рівень інтелектуального розвитку,

якого здатна досягти кожна окрема людина, цілком залежить виключно від якості хромосом, які потрапили до неї під час зачаття. Цей рівень слабо залежить від усіх інших чинників, за винятком випадків серйозних каліцтв, що призводять до втрати вроджених здібностей» (Goddard H. H. 1920. — цит. за кн.: Gould S. J. 1981. *The mismeasure of man*. Norton, New York).

Не дивно, що з такими поглядами Годдард часом перегинав палицю. Маючи вплив у певних політичних колах, він домігся дозволу тестувати всіх іммігрантів на острові Елліс. До нього незабаром приєдналися однодумці з більш радикальними поглядами. Роберт Єркс (Robert Yerkes) переконав армійський генералітет США в необхідності тестування мільйонів новобранців, що відряджалися на Першу світову війну. І хоча на результати тестів ніхто не зважав, Єркс зібрав достатню матеріальну базу для лобіювання ідеї проведення загальнонаціонального тестування інтелекту під час прийому на роботу, щоб швидко і надійно розподілити людей за різними категоріями. Саме результати тестування новобранців лягли в основу дебатів Конгресу США в 1924 році щодо прийняття акта, яким чітко обмежувався приплив іммігрантів із країн Південної та Східної Європи, інтелектуально «менш розвинених», ніж люди «нордичного» типу, які домінували в США до 1890 року. Насправді в цих дебатах наука мало кого цікавила. Цей акт був типовим прикладом расової упередженості та національного протекціонізму. Однак тестування Єркса додало цьому процесу наукового вигляду.

До історії євгеніки ми ще повернемося в наступних розділах книжки. Сумно лише, що ця історія призвела до повного неприйняття будь-якого тестування інтелекту академічними вченими, передусім зі сфери соціальних наук. Коли маятник історії незадовго до Другої світової війни позмітав із трибун псевдонаукових расистів, на саму ідею успадкування інтелекту було накладено табу. Єркс, Годдард та їхні соратники повністю знехтували індивідуальними особливостями розвитку і вихованням людей. Доходило до

того, що вони пропонували дати відповіді на запитання тестів, складених англійською мовою, людям, що не володіли цією мовою. Їхня цілковита впевненість у тому, що знання і здібності є вродженими, не давала їм змоги критично поставитися до отриманих результатів. Однак людина відрізняється від тварин саме своєю здатністю до навчання. Показники IQ сильно залежали від того, в якому середовищі виховувалася людина і чому навчалась. Очевидність цього впливу й огидливе ставлення вчених до расизму призвели до того, що ідея успадкування інтелекту певний час взагалі не розглядалась.

В ідеалі наука має рухатися шляхом висування численних версій і гіпотез, більшість з яких потім відкидаються як хибні. Але чомусь так не відбувається. Так само, як у 1920-х роках в зародку знищувалися будь-які ідеї про вплив виховання на вроджені здібності, у 1960-х роках науковий світ відмовлявся визнавати будь-які факти, що вказували на вплив спадковості на інтелект. Дивно, але в питаннях виховання й успадкування інтелекту вчені набагато частіше збивалися на манівці, ніж прості люди, які послуговувалися здоровим глуздом. Будь-яка домогосподарка знала, що дітей потрібно виховувати, проте ні в кого не викликав сумнівів цілком очевидний факт успадкування здібностей. І лише вчені повсякчас схилялися то в той, то в інший бік.

Немає жодного загальноприйнятного визначення інтелекту. Існують такі поняття, як швидкість мислення, здатність до логічного мислення, пам'ять, словниковий запас, математичні здібності, посидючість. Все це ознаки інтелекту, проте вкупі вони зрідка властиві одній людині. Геній може наробити дурниць у звичайному житті, погано розбиратися в мистецтві та невміло водити машину. Футболіст, який так собі навчався в школі, здатен миттєво оцінити ситуацію на полі та зробити виграшний пас. Музикальний слух, здібності до вивчення іноземних мов і навіть здатність розуміти інших людей не завжди поєднуються з математичними та інженерними талантами. Говард Гарднер (Howard Gardner)

висунув ідею множинної інтелектуальності, згідно з якою інтелект становить собою суму окремих талантів. Роберт Штернберг (Robert Sternberg) запропонував виділити три незалежних типи інтелекту: аналітичний, творчий і прикладний. Під час формулювання аналітичних задач дається чітке визначення умов і вказується набір інструментів, необхідний для їх розв'язання. Аналітичні задачі мають лише одне правильне рішення, не пов'язане з реальною життєвою ситуацією і будь-яким практичним застосуванням. Типовий приклад аналітичної задачі — шкільні іспити. Натомість прикладні задачі, які не мають чітких попередніх умов, випливають із життєвих проблем. У таких задач може бути кілька рішень з різним ступенем ефективності. Вуличний бразильський підліток, абсолютно не знаючи шкільної математики, може за потреби швидко все порахувати усно. За допомогою IQ неможливо виміряти здібності жокея. Школярі Замбії легко вправляються з тестами-головоломками, що потребують просторового мислення, однак їх збивають з пантелику відповіді на папері, з англійськими школярами — все навпаки.

Школа приділяє особливу увагу саме аналітичним, а не прикладним проблемам. Так само добираються запитання для тестування IQ. Хоча форма і зміст тестів можуть змінюватися, вони завжди розраховані на людей, що мають певний склад мислення. Чи можна сказати, що IQ — це випадкове число, яке не має нічого спільного з інтелектом? Попри всі недоліки й обмеженість тестування IQ, щось цей коефіцієнт таки вимірює. Якщо зіставити результати тестування за різними тест-системами, можна простежити чітку коваріацію. У 1904 році математик Чарльз Спірмен (Charles Spearman) уперше вказав на те, що діти, які добре знаються на одному шкільному предметі, зазвичай успішно засвоюють інші. Можуть бути різні типи інтелекту, але між ними, безумовно, є кореляція. Спірмен назвав цей коефіцієнт кореляції «загальним інтелектом» і позначив буквою *g*. Не всі погоджувалися зі Спірменом. Хтось вважав його «загальний інтелект» статистичним

викрутасом, інші, навпаки, вірили в те, що нарешті у слів «розумний» і «дурний» з'явився свій вимір. Подальша практика показала, що коефіцієнт інтелекту *g* справді краще за інші коефіцієнти відображує реальну успішність учнів у старших класах. Чітка залежність була встановлена між *g* і швидкістю виконання завдань. Інакше кажучи, люди з більш високим коефіцієнтом *g* швидше сприймають завдання і знаходять правильне рішення. Крім того, виявилося, що коефіцієнт загального інтелекту є сталим протягом усього життя, від 8 до 80 років. Звісно, обсяг знань змінюється, однак обчислена статистично загальна інтелектуальна здібність залишається незмінною. Є дані про те, що навіть здатність немовляти швидко реагувати на зовнішні стимули корелює з високими показниками IQ в дорослому віці, хоча складно уявити, яким чином такі дослідження були проведені. Водночас можна впевнено стверджувати, що є пряма залежність між загальним інтелектом і оцінками школярів на іспитах, а також їхньою здатністю повною мірою засвоювати шкільний матеріал (Neisser U. et al. 1996. Intelligence: knowns and unknowns. *American Psychologist* 51: 77–101).

Це не виправдовує фаталізму в поглядах на освіту. Значні відмінності в загальній успішності учнів різних шкіл та різних країн чітко вказують на величезне значення ретельно продуманих методів навчання школярів. «Гени інтелекту» не можуть працювати у вакуумі. Для розвитку і реалізації вродженого інтелекту потрібні постійні зовнішні стимули.

Ми таки спробуємо, хоч яким би безглуздим і упередженим це не видавалося, взяти за основу припущення, що інтелект можна виміряти за допомогою набору тестів і виразити через коефіцієнт загального інтелекту *g*. Цікавим є той факт, що, попри всі огріхи та недосконалості системи тестування, у деяких незалежних дослідженнях обчислюваний коефіцієнт *g* залишався стабільним і співмірним. Якщо достовірна статистична залежність між IQ і деякими генами простежується навіть крізь «імлу недосконалих

вимірювань», як зауважив Марк Філпотт (Mark Philpott), то це тим паче доводить, що генетичне успадкування інтелекту справді існує (Philpott M. 1996. Genetic determinism. In Tam H. (ed.). *Punishment, excuses and moral development*. Averbury, Aldershot). Крім того, наразі використовуються більш об'єктивні тести, що коригуються згідно з національно-культурними особливостями та професійною специфікою.

У 1920-х роках, за часів розквіту вульгарної євгеніки, не було жодних експериментальних підтверджень успадкування інтелекту. Була лише сліпа віра прибічників теорії генетичної чистоти, що спиралася тільки на припущення. Сьогодні ми вже маємо результати наукових спостережень за спільним розвитком рідних і названих дітей. Щоправда, ці результати, хоча й підтверджують деяку успадкованість здібностей, виявилися доволі несподіваними.

У 1960-х роках в Америці близнюків-сиріт часто розлучали від самого народження, віддаючи їх на виховання в різні сім'ї. Зазвичай так вчиняли без якогось заміру, проте відомі випадки, коли одержимі вчені заздалегідь планували і здійснювали такі експерименти, щоб перевірити (а точніше, всім довести), що на розвиток дитини впливає виключно виховання і навколишнє середовище, і аж ніяк не гени. Найбільш відомий випадок стався в Нью-Йорку, коли один психолог-фрейдист з нахилами інквізитора розділив після народження двох дівчаток, Бет (Beth) і Емі (Amy). Емі віддали на виховання незаможній жінці, що страждала ожирінням і комплексами неповноцінності, до того ж вона не надто полюбила названу дочку. Не складно передбачити, що Емі, згідно з теорією Фрейда, виросла нервовою і відлюдькуватою. Та була одна обставина: Бет повторювала свою сестру в найдрібніших деталях, попри те, що виросла в родині багатої, товариської, люблячої та привітної названої матері. Не було відзначено жодних суттєвих розбіжностей в характері та здібностях Еми і Бет, коли вони знову возз'єдналися через 20 років. Замість того щоб

довести винятковість виховання у справі розвитку особистості, експеримент показав могутню силу інстинктів, закладених в нас (Wright L. 1997. *Twins: genes, environment and the mystery of identity.* Weidenfeld and Nicolson, London).

Спостереження за розділеними близнюками, розпочаті прихильниками детермінізму виховання і навколишнього середовища, були продовжені вченими, що перебували по той бік барикади, зокрема Томасом Боучардом (Thomas Bouchard) з Університету Міннесоти. Починаючи з 1979 року, він розшукував по всьому світу розділені пари близнюків і зводив їх разом, проводячи заразом тестування IQ. Інші вчені в цей самий час спостерігали за названими дітьми, порівнюючи їхні IQ із показниками названих батьків та їхніх рідних дітей. Звівши результати всіх досліджень докупи та узагальнивши дані про десятки тисяч людей, вчені склали таблицю, наведену далі. Цифри позначають відсоток кореляції: 100% — повна ідентичність, а 0% — збіги в межах випадковості.

Повторне тестування однієї й тієї самої людини	87
Однояйцеві близнюки, що росли разом	86
Однояйцеві близнюки, що росли окремо	76
Різнояйцеві близнюки, що росли разом	55
Рідні брати та сестри	47
Батьки і діти, що живуть в одній сім'ї	40
Батьки і діти, що живуть окремо	31
Названі діти, що росли разом	0
Випадково дібрані люди	0

Не дивно, що максимальна кореляція виявлена в однояйцевих близнюків, що росли разом. Оскільки вони мають одні й ті самі гени, одну утробу й одну сім'ю, їхні показники не відрізняються від результатів, отриманих під час повторного тестування однієї й тієї самої людини. Різнояйцеві близнюки, які з'явилися з однієї утроби, але генетично подібні між собою, не більше ніж звичайні

брати, вже не показують такого збігу в розвитку. І все ж, рівень збігів у них вищий, ніж у братів і сестер, що народилися в різний час. Це свідчить про те, що події, які відбуваються в перші місяці життя, або ще до народження, коли діти знаходяться в утробі матері, впливають на весь подальший розвиток людини. Не менше вражають результати порівняння рівня розвитку названих дітей, що росли в одній сім'ї, — 0%. Однакове виховання та умови життя не мають жодного впливу на IQ (Scarr S. 1992. Developmental theories for the 1990s: development and individual differences. *Child Development* 63: 1–19).

Важливість внутрішньоутробного розвитку було визнано лише нещодавно. Відповідно до проведених досліджень, 20-відсоткова кореляція в розвитку інтелекту близнюків пояснюється тим, що вони народилися з однієї утроби, тоді як у звичайних братів і сестер той факт, що в них була спільна матір, дає лише 5-відсоткову кореляцію в розвитку інтелекту. Розбіжність пояснюється тим, що близнюки у пренатальний період перебували під впливом одних і тих самих чинників, які визначили їхній подальший розвиток. Тобто розвиток людини до народження виявився майже вчетверо важливішим, ніж усе подальше виховання та навчання. Інакше кажучи, навіть та частина нашого інтелекту, за розвиток якої відповідає виховання, а не природа, повністю залежить від умов, у яких ми перебували в утробі матері. Розвиваючись, дитина виконує програму, закладену в ній природою, однак виконання цієї програми йде через виховання. Саме тому, що дитина розвивається за індивідуальною програмою, не варто робити поспішних висновків про її здібності, поки вона не виросла (Daniels M. et al. 1997. Of genes and IQ. In Devlin B. et al. (Eds). *Intelligence, genes and success*. Copernicus, New York).

Однак все це суперечить здоровому глузду. Невже наш розвиток не залежить від прочитаних книжок та взаємовідносин у сім'ї та школі? Насправді тут немає очевидної суперечності. Зрештою, більш вірогідним видається той факт, що розумні батьки та діти

з однієї родини полюбляють читати книжки, а не те, що саме читання книжок зробило їх розумними. Крім спостережень за розвитком рідних і названих дітей, наразі не проводилися жодні додаткові дослідження, які могли б чітко розмежувати спадковий розвиток і сімейне виховання. Результати спостережень за рідними і названими дітьми свідчать на користь генетичної схильності до інтелектуальної праці. Проте й тут може бути помилка: надто звуженим був соціальний пласт, у якому проводилися дослідження. Переважно це були білі американські сім'ї середнього класу з незначною часткою бідних і негритянських сімей. Однак всі американські сім'ї середнього класу майже не відрізняються за кількістю прочитаних книжок, умовами життя та якістю шкільного навчання. Можливо, тому вплив книжок, підручників і сімейного виховання був знівельований у цих дослідженнях.

Усі ці дослідження показали, що приблизно половина нашого інтелекту успадковується, а близько 40% перебуває під впливом середовища існування, яке ми поділяємо з нашими братами і сестрами, тобто під впливом родини. Решта 10% — це пренатальний вплив, школа, хороші друзі та погані компанії. Проте й з цим не можна повністю погодитись. Як інтелект людини, так і вплив на нього спадкових чинників можуть змінюватися. Разом із тим як ми ростемо і набираємося досвіду, вплив генів на наш інтелект також зростає. Що? Та це ж повна нісенітниця! І все ж факти свідчать про те, що розвиток дитини лише на 50–55% визначається спадковістю, тоді як інтелектуальний рівень дорослого на 75% залежить від вроджених здібностей. У міру того як ми дорослішаємо, поступово реалізується наша програма розвитку, яка скидає з себе, як лушпиння, сторонній вплив. Подорослішавши, ми обираємо те середовище існування, яке більше відповідає нашим внутрішнім тенденціям, замість того щоб підлаштовуватися під існуючі реалії, як у дитинстві. Тож можна зробити такі висновки: успадковується не розум, а здатність до розвитку, до того ж зовнішні чинники не так впливають на внутрішній

розвиток людини, як підштовхують її до пошуку місця, де б вона могла бути в гармонії зі своїм внутрішнім світом. Спадковість не означає незмінність.

Френсіс Гальтон, якого ми вже згадували в цьому розділі, наводив одну дуже цікаву аналогію: «Діти часто, бавлячись, кидають в невеличкі струмки гілочки та спостерігають, як їх зносить течією. Ось сучок зупинився, зачепившись за якусь загату, тоді ще за одну, згодом, підхоплений течією, він стрімко понісся вперед. Можна надавати особливого значення тій чи іншій події та розмірковувати над тим, яку роль у долі сучка відіграли непередбачувані випадковості. Тим часом усі гілочки нестимуться потічком десь далеко, і якщо взяти доволі великий проміжок часу, то їхня середня швидкість буде абсолютно однаковою». Посилена шкільна програма і додаткові заняття, безперечно, добре вплинуть на розвиток інтелекту дитини, та лише в короткотривалій перспективі. Після завершення школи інтелектуальні здібності будуть вирівнюватися та досягнуть з віком того рівня, який був визначений природою.

Не всі погоджуються з тим, що роль успадкування інтелекту була перебільшена в експериментах, обмежених одним соціальним класом. Якщо ви дотримуєтеся тієї самої думки, то маєте визнати, що роль спадковості зростає в сучасному суспільстві, де різниця між класами поступово стирається. Справді, за іронією долі, в суспільстві, де успіх людини визначається її здібностями, а не походженням, саме походження, тобто успадкований інтелект, починає відігравати найважливішу роль. У минулому життя надголодь і важка виснажлива праця призводили до того, що бідна людина не досягала рівня, уготованого їй природою. Сьогодні завдяки тому, що в розвинених країнах вирішено проблему із забезпеченням доступу до продовольчих ресурсів усіх верств населення, різницю у здібностях і досягненнях індивідуумів можна пояснити лише різницею у спадковості. Інша річ, можна подискутувати щодо того, чи відповідають одне одному здібності, успіх

й інтелігентність, на яку впливають саме якість шкільної освіти та сімейного виховання. Суспільство рівних можливостей не робить людей однаково вихованими, радше навпаки. І все ж варто визнати слушність парадоксальної ідеї: в суспільстві рівних можливостей гени відіграють більшу роль.

Спадковістю можна пояснити різницю в інтелекті окремих людей, але не груп людей. Інтелект успадковується приблизно однаково у різних народів і рас. Та було б логічно неправильним припустити, що якщо розбіжності в IQ між людьми на 50% визначаються спадковістю, то в основі розбіжностей середнього IQ між неграми і білими, або між європейцями і вихідцями з Азії так само лежить генетика. Проведені дослідження, результати яких опубліковані в книжці *The bell curve* («Нормальний розподіл»), також не підтвердили цього припущення. Є розбіжності у значеннях IQ негрів і білих, і тут цифри свідчать на користь останніх, однак немає даних про те, що ця відмінність є успадкованою. Справді, під час спостережень за розвитком темношкірих дітей, усиновлених білими сім'ями, не було відзначено достовірних розбіжностей в IQ між темношкірими і білошкірими дітьми (Herrnstein R. J., Murray C. 1994. *The bell curve*. The Free Press, New York).

Якщо інтелект успадковується, то мають бути гени, які чинять вплив на нього. Складно припустити, скільки таких генів може бути в геномі. Зрозуміло одне: це мають бути змінювані гени, тобто вони мають бути представлені в геномах людей в різних варіантах, інакше генетичне успадкування інтелекту ніяк не виявить себе. Справді, в геномі можуть бути гени надзвичайно важливі для розвитку інтелекту, але однакові у всіх людей. Такі гени не можуть пояснити різницю в інтелекті з погляду успадкування. Наприклад, у мене п'ять пальців на руці, як і в інших людей, бо це зумовлено генетично. Якщо зібрати всіх людей, у яких менше пальців на руці, то понад 90% становитимуть наслідки нещасних випадків, а не спадковості. Ми з'ясуємо, що наявність чотирьох пальців на руці — це не успадкована ознака, навіть попри те, що

розвиток кінцівок у зародка контролюється генетично. Інакше кажучи, генетична зумовленість і успадкування — це не одне й те саме. Спадкові ознаки можна вивчати лише тоді, якщо між ними є розбіжності. Так, Роберт Пломін у серії експериментів із ДНК дітей-вундеркіндів виявив змінюваний ген. Це не означає, що такий ген є найважливішим для розвитку інтелекту. У геномі напевно є набагато важливіші гени, що впливають на розвиток мозку, однак саме тому вони консервативні та рідко змінюються чи не змінюються зовсім.

Ген IGF_2R, знайдений Пломіном на довгому плечі хромосоми 6, на перший погляд не дуже підходить на роль «гена інтелекту». До відкриття Пломіна цей ген прославився своїм зв'язком з раком печінки. Його можна було б назвати «геном раку печінки», якщо наслідувати хибну традицію давати генам назви хвороб, яких вони насправді не спричиняють. Колись вчені встановлять, чи є функція пригнічення раку печінки основною для цього гена, а вплив на інтелект — другорядною, чи навпаки. Біохімічна функція білка, кодованого цим геном, майже нічого не може сказати нам про його призначення: «внутрішньоклітинне транспортування фосфорильованих ферментів лізосом від комплексу Гольджі та клітинної стінки до лізосом». Такий собі транспортний фургон. Ані слова про прискорення ворушіння звивинами мозку.

Ген IGF_2R має гігантські розміри — 7473 букви, однак цей текст розбитий на фрагменти на ділянці хромосоми довжиною у 98 тисяч пар нуклеотидів. Значеннєві фрагменти розділені безглуздими інтронами (так само, як текст журналу постійно переривається нав'язливою рекламою). Посередині гена є ділянка повторюваних елементів, причому кількість повторів може змінюватися у різних людей. Ймовірно, ця варіабельна ділянка впливає на рівень інтелекту. Оскільки продукт цього гена опосередковано пов'язаний з інсуліном і процесами засвоєння цукру, можливо, тут є певний зв'язок із даними про те, що люди з високим IQ вирізняються більш ефективним споживанням вуглеводів

мозком. У дослідженнях добровольцям пропонувалося оволодіти комп'ютерною грою «Тетріс». У людей з високим IQ в цьому разі відзначалося більш інтенсивне споживання глюкози мозком. Однак це лише припущення. Ген Пломіна, якщо під час подальших досліджень взагалі вдасться підтвердити його зв'язок з інтелектом, може чинити вплив, використовуючи для цього безліч інших опосередкованих чинників (Haier R. et al. 1992. Intelligence and changes in regional cerebral glucose metabolic rate following learning. *Intelligence* 16: 415–426).

Зараз про цей ген також відомо, що з двох копій гена, успадкованих від матері і батька, в клітинах працює тільки батьківська копія. Ген, успадкований від матері, інактивований метилюванням ДНК. Гени, що працюють залежно від походження з яйцеклітини чи сперматозоїда, називають імпринтованими. Імпринтовані гени — це один із прикладів статевого антагонізму, про що більш докладніше йдеться у розділі про статеві хромосоми, а також про хромосому 15. За останні роки з'явилося значно більше наукових статей, що підтверджують зв'язок цього гена з раком, ніж статей, що вказують на зв'язок гена з інтелектом, але це може бути пов'язано з тим, що рак цікавив вчених більше, ніж інтелект, і вплив мутацій на вірогідність виникнення раку простіше простежити, ніж вплив на розвиток інтелекту.

Важливість відкриття Пломіна полягає в тому, що вперше вдалося перейти від непрямих доказів успадкованості інтелекту, що базуються на порівняльному аналізі розвитку близнюків і названих дітей, до прямого вивчення коваріацій окремих генів та рівня інтелекту. Одна варіація гена майже вдвічі частіше зустрічається в геномах талановитих дітей в таборі штату Айова порівняно із середніми значеннями для всієї популяції — результат, який навряд чи можна пояснити випадковістю. Однак вплив цього гена на інтелект обмежений. Його впливом можна пояснити підвищення коефіцієнта IQ лише на 4 бали. Цей ген точно не можна назвати геном геніальності. За результатами дослідження в Айові Пломін виділив ще десяток генів — кандидатів на роль стимуляторів інтелекту.

Повернення до ідеї успадкування інтелекту все ще викликає почуття відрази і неприйняття в наукових колах. Аж надто резонансною була практика вульгарної євгеніки у 20-х та 30-х роках минулого століття. Наприклад, Стівен Джей Гулд (Stephen Jay Gould), критикуючи нову хвилю захоплення успадкуванням інтелекту, зауважує: «Часткове успадкування низьких показників IQ може бути виправлене якісною системою освіти, а може й ні. Сам факт успадкування не дає жодної відповіді на це питання». Справді, проблема може бути в тому, що люди, дізнавшись про успадкування інтелекту, сприймуть цю ідею надто песимістично, що применшить роль і важливість виховання. Виявлення мутацій, що спричиняють такі проблеми з навчанням, як, скажімо, дислексія, не дає права вчителям відмовлятися від таких учнів та вважати їх безнадійними. Навпаки, це має бути стимулом для пошуку спеціальних методів навчання дітей, які страждають на дислексію (Gould S. J. 1981. *The mismeasure of man*. Norton, New York).

Саме так, адже навіть Альфред Біне (Alfred Binet), який розробив перший тест інтелекту, стверджував, що це тестування проводилося не для того, щоб обґрунтувати першість обдарованих дітей, а для того, щоб вчасно виявити відставання в розвитку дітей і приділити їм особливу увагу. Пломін наводить самого себе як приклад вдалої роботи системи тестування. Він був єдиним у величезній чиказькій родині, яка складалася із тридцяти двох рідних і двоюрідних братів і сестер, хто здобув вищу освіту. Він вдячний долі за те, що його високі показники тестування у школі переконали батьків дати йому грошей на навчання в коледжі. Вихваляння американцями своєї системи тестування різко контрастує з неприйняттям британцями цієї системи. Не довго проіснував і зажив поганої слави через свою необ'єктивність експеримент з іспитом Сирила Барта (Cyril Burt) — це, мабуть, єдиний випадок, коли в систему британської освіти було допущено тестування інтелекту. Якщо в Англії про тестування згадують як про найбільшу дурницю, внаслідок якої талановиті діти потрапляли

до шкіл другого рівня, то в США тестування розглядають як напуття в нове життя для талановитих дітей з бідних сімей.

Зрештою, стає очевидно, що суть успадкування інтелекту аж ніяк не полягає в розподілі людей на групи різної якості. Протиставлення Гальтоном природи і навчання не має зазнавати хибного тлумачення, як, наприклад, в ідеях визначення інтелекту і потенційних здібностей людини вимірюванням пропорцій її тіла. В середині минулого століття всерйоз розглядалися теорії, згідно з якими люди з високим IQ відрізняються від решти більшою симетричністю вух. Мірилами інтелекту також були загальна симетричність тіла, ширина стопи і щиколотки, довжина пальців, розмір грудної клітки і висота чола. Безглуздим був не пошук кореляцій, абсурд ситуації полягав у тому, що їх застосування було обов'язковим для винесення вердикту.

Інтерес до замірювань пропорцій тіла з метою їх використання як показників загального розвитку відродився в 1990-і роки. Асиметричність нашого тіла цілком природна. Наприклад, серце в більшості людей знаходиться у грудній клітці зліва від середньої лінії тіла. Однак асиметричність окремих частин тіла абсолютно індивідуальна. Так, ліве вухо може бути трохи більшим за праве, або навпаки. Ступінь асиметричності може бути показником впливу різних стресів на організм під час його розвитку: інфекції, токсини, погане харчування. Можна припустити, що в людей з високими показниками IQ тіло справді більш симетричне, оскільки організм в утробі та в дитячі роки піддавався меншим стресам або був здатен їм протистояти. А стійкість до стресів — це успадкована ознака. Таким чином, «гени інтелекту» зовсім не обов'язково мають бути пов'язані з розвитком мозку. Ті гени, що впливають на стійкість організму і його здатність протидіяти інфекціям, також опосередковано впливають на рівень інтелекту. Ви успадковуєте не інтелект, а здатність розвинути свій мозок до певного рівня за сприятливих умов. Чи можна тоді чітко протиставити природу і навчання? Вочевидь, ні. (Furlow F. B. et al. 1997.

Fluctuating asymmetry and psychometric intelligence. *Proceeding of the Royal Society of London, Series B* 264: 823–829).

На підтвердження того, що успадковується не інтелект, а здатність до розвитку, можна навести відомий ефект Флінна. Вчений і політик з Нової Зеландії Джеймс Флінн (James Flynn) зауважив, що показники IQ зростають щороку в усіх країнах світу із середньою швидкістю 1 бал за десятиріччя. Чому так відбувається, складно сказати. Можливо, це та сама причина, яка веде до збільшення зросту людей, — краще харчування в дитинстві. Наприклад, коли в одному із присілків Гватемали раціон харчування дітей був збагачений білками, за 10 років показники IQ істотно зросли — ефект Флінна в мініатюрі. Однак показники IQ продовжують зростати також у розвинених країнах, де проблема з харчуванням вже давно вирішена. Навряд це можна пояснити вдосконаленням освіти. Різні нововведення у школах мають лише тимчасовий ефект, до того ж не завжди позитивний. Крім того, IQ зростає значно швидше, ніж змінюється система освіти. Відбувається також якісне змінення мислення. Найбільший прогрес спостерігається у відповідях на запитання, що вимагають абстрактного мислення. Ульрік Нейссер (Ulric Neisser) вважає, що ефект Флінна пов'язаний з насиченням нашого повсякденного життя численними візуальними джерелами інформації: кольоровими фотографіями, рекламою, фільмами тощо, — що часто заступає отримання інформації з текстових джерел. Розвиток дитини наразі більшою мірою перебуває під впливом зорових образів, що сприяє більш швидкому розвитку інтелекту (Neisser U. 1997. Rising scores on intelligence tests. *American Scientist* 85: 440–447).

А чи узгоджуються ефект Флінна та інші впливи навколишнього середовища на інтелект з даними, отриманими в експериментах з близнюками і названими дітьми, які свідчать про домінуючий вплив спадковості на інтелект? За словами Флінна, той факт, що за останні 50 років середній рівень IQ зріс на 15%, може свідчити як про те, що в 1950-х роках було більше йолопів, так

і про те, що зараз стало більше геніїв. Оскільки про культурний ренесанс в наші дні говорити не доводиться, Флінн доходить висновку, що в IQ немає нічого генетично успадкованого. Цікаве зауваження робить також Нейссер про те, що підвищується не загальний рівень інтелекту, а лише його частина, що перебуває під впливом швидко змінюваного навколишнього середовища. Однак це не виключає того, що базова схильність до розумового розвитку може успадковуватися. За два мільйони років розвитку суспільно-культурних відносин людський мозок міг збагатитися (завдяки природному добору) на додаток до успадкованих форм інтелекту здатністю розвиватися під впливом знань і звичаїв, що передаються від покоління до покоління. Розвиток дитини відбувається як під впливом зовнішніх чинників, так і відповідно до закладеної в ній генетичної інформації. Причому, дорослішаючи, людина чимраз більше намагається знайти в навколишньому світі відповідність своїм нахилам або змінити їх. Якщо в людини руки працюють краще, ніж голова, вона шукає, до чого їх можна докласти, так само як «книжковий хробак» шукатиме книжок. Гени визначають нахили, але не здібності. Зрештою, навіть більш прості речі, наприклад короткозорість, обумовлюється не лише генетично заданою формою очного яблука, а й звичками, роботою, навколишнім середовищем. Щоб припинити суперечку, яка триває вже століття, варто визнати, що «гени інтелекту» дають людині не геніальність, а шлях до неї.

Новітні відкриття підтверджують теорію успадкування інтелекту. Нещодавно був відкритий новий ген $DTNBP_1$, знову ж таки на хромосомі 6, мутації в якому призводять або до геніальності, або до шизофренії (Burdick K. E. et al. 2006. Genetic variation in $DTNBP_1$ influences general cognitive ability. *Human Molecular Genetics* 15: 1563–1568). Цікаво, що мутації в суміжних із ним генах пов'язують з розвитком дислексії та проблемами з читанням, про що йтиметься в наступному розділі.

Хромосома 7

ІНСТИНКТ

Те, що гени визначають будову тіла, — не новина, про це давно вже відомо. Складніше сприйняти той факт, що поведінка особи так само контролюється генами. Однак я спробую переконати вас, що на хромосомі 7 лежить ген, в якому записана не зовнішня ознака, а поведінковий акт — інстинкт, що є підґрунтям людської культури.

Термін «інстинкт» частіше застосовують до тварин: лосось, який шукає струмок, де народився; оса наїзник, що точнісінько повторює складну поведінку своєї давно зниклої прародички; молоді ластівки, які напевно знають, куди летіти до місць зимівлі, — усе це вияви інстинкту. Людина не надто покладається на інстинкти. На зміну їм прийшли навчання, творчість, культура і свідомість. Усе, що ми робимо, — це результат наших рішень, волі нашого мозку та промивання мізків нашими батьками. На наш розум націлені психологія та інші соціально-суспільні науки. Якщо нашими вчинками і справами керуємо не ми з вами, а бездушні гени, то що ж таке тоді — наша воля? Соціологи і філософи давно вже намагаються втиснути волю особистості в рамки якоїсь доцільності: сексуальної — за Фрейдом, соціально-економічної — за Марксом, класової — за Леніним, культурно-етнічної — за Боасом (Franz Boas) і Мід (Margaret Mead), причинно-наслідкової — за Вотсоном і Скіннером (B. F. Skinner), лінгвістичної — за Сапіром (Edward Sapir) і Ворфом (Benjamin Whorf). Більш як на

століття філософи заволоділи умами людства, переконавши всіх у тому, що наша воля — це продукт суспільно-соціальної раціональної закономірності, і це відрізняє нас від тварин, що живуть за інстинктами.

Однак у період із 1950 по 1990 рік глобальні соціальні теорії розвалювалися одна за одною. Фрейдизм надсадився психоаналітичним лікуванням маніакальних депресій, зазнаючи протягом 20 років поразки за поразкою. Марксизм завалило Берлінським муром. Наукові доводи Маргарет Мід виявилися підтасовуванням фактів і акторською грою завчасно найнятих людей (Freeman D. 1983. *Margaret Mead and Samoa: the making and unmaking of an anthropological myth*. Harvard University Press, Cambridge, MA). Зазнала також фіаско раціональна теорія про те, що в основі емоційних стосунків лежить матеріальний раціоналізм. У 1950 році у Вісконсині було описане спостереження за дитинчам мавпи. Маленька мавпочка найбільше любила і ніжно ставилася до мавпи-ляльки — першого об'єкта, який дитинча побачило одразу після народження, але від якого не отримувало жодних матеріальних благ. Перше наше почуття — любов і близькість до матері — є прикладом вродженої поведінки (Harlow H. F. et al. 1971. From thought to therapy: lessons from primate laboratory. *American Scientist* 59: 538–549).

То яку ж роль інстинкти відіграють у нашому житті? Один із перших психологів Вільям Джеймс (William James) вважав, що інстинктів у нас анітрохи не менше, ніж у тварин, але вони приховані під шаром вторинних поведінкових реакцій, хоча й створюють підґрунтя для того, що ми називаємо звичками та навиками. Майже через 100 років гіпотези Джеймса знайшли підтвердження в роботах лінгвіста Ноама Хомського (Noam Chomsky), який довів, що розмовне мовлення однаковою мірою є як продуктом культури, так і вроджених інстинктів людини. Тут Хомський перегукується з Дарвіном, що визначив мову як «інстинктивну тенденцію до освоєння мистецтва».

Здійснивши порівняльний аналіз багатьох мов світу, Хомський сформулював принципи формування розмовного мовлення, які можна назвати універсальною граматикою. Коли дитина вчиться розмовляти, слова і фрази розкладаються у неї в голові по вже готових поличках. Це означає, що частина мозку генетично схильна до засвоєння та використання мови. На жаль, словниковий запас не кодується генами, інакше ми всі розмовляли б однією мовою. Твердження Хомського про успадкування здібності до усного мовлення базувалося не на біологічних, а виключно на лінгвістичних дослідженнях. Він виявив кілька загальних закономірностей формування фраз, які засвоюються з раннього дитинства без будь-якого навчання. Зазвичай ми цього не помічаємо, однак навіть у вигуках дитини, яка ще не навчилася розмовляти, вже є своя граматика, завдяки чому мати може здогадатися, що дитина хоче виразити.

Припущення Хомського було підтверджене в подальші десятиліття серією досліджень, які проводилися не лише в галузі лінгвістики. Все зводилося до того, що для засвоєння мови дитині потрібен «мовний інстинкт». Цей термін належить психологу і лінгвісту Стівену Пінкеру (Steven Pinker), якого вважали єдиним лінгвістом, що спромігся свої лінгвістичні знання з успіхом застосовувати в літературній творчості. Пінкер так само ретельно збирав і порівнював усі сучасні та давні мови. Він дійшов висновку, що всі народи світу послуговуються мовами, які мають приблизно однаковий словниковий обсяг і схожі за граматичною складністю (зокрема народи, що проживають на відлюдних полінезійських островах ще від кам'яного віку). Якщо загальні граматичні закономірності й губляться в офіційній граматиці мови, їх можна простежити в розмовному та жаргонному мовленні. Як, скажімо, подвійне заперечення «ніхто не має цього робити», природне для української і французької мов, але неприпустиме в англійській, все ж використовується в повсякденному спілкуванні та в мові дітей. Якщо ми простежимо, як діти

перековерзують слова, то помітимо, що вони насправді утворюють слова відповідно до існуючих граматичних принципів, хоча від дорослих таких слів вони ніколи не чули. На відміну від усного мовлення, яке дитина опановує самостійно впродовж кількох років, процес навчання правопису відбувається значно довше. Дитині доводиться засвоювати правила, які не були закладені від народження.

Вродженим є також абстрактне сприйняття слів. Ніхто не пояснює дитині, що «чашка» — це не лише той предмет, який вона просто зараз тримає в руках, а й всі інші схожі предмети, незалежно від того, з якого матеріалу вони зроблені. Дитина хапає це на льоту.

Цікаво, що в наш час, коли людина почала створювати комп'ютери, якими можна керувати за допомогою слів, стало ще більш очевидним, що перш ніж навчити комп'ютер мови, в нього треба закласти відповідну програму не лише розпізнавання, а й граматичного аналізу отриманої звукової інформації. Інакше кажучи, у комп'ютера має бути «інстинкт» до опанування мови. Діти так само народжуються із закладеною в них програмою з чітко визначеними основними граматичними правилами формування мовлення.

Найяскравішими свідченнями інстинктивного формування мовлення стали приклади виникнення нових діалектів внаслідок злиття слів кількох мов. Один такий приклад описав Дерек Бікертон (Dereck Bickerton). У XIX столітті на Гаваї приїхало багато іноземних робітників, що розмовляли різними мовами. Вони мали якось спілкуватися між собою, тож виник суржик із різних слів та виразів. Це було абсолютно немислиме змішання мов, яке відбувалося без певних правил, що ускладнювало як виклад думки, так і її сприйняття. Однак все змінилося вже в наступному поколінні. У процесі спілкування між дітьми сформувалися чіткі граматичні правила, що зробило мову більш ефективним засобом спілкування. Як наслідок виникло креольське наріччя. Бікертон стверджував, що суржик перетворився на креольську мову лише

завдяки інстинктивному відчуттю граматики у дітей, яке вже було втрачене дорослими.

Інший цікавий випадок стався в Нікарагуа, де в 1980 році була створена школа-притулок для глухонімих дітей. Навчання цих дітей сприйняття усного мовлення з губ відбувалося дуже повільно, вочевидь через те, що цьому мало приділялося уваги, і діти залишилися сам на сам із проблемою. Граючись на подвір'ї, вони почали застосовувати мову знаків, частково почерпнутих зі спілкування поза школою, частково вигаданих самими дітьми. Знову спершу виник суржик, складний для сприйняття учасниками розмови. Однак бурхливий розвиток мови відбувався в середовищі самих дітлахів. За кілька років вони сформували свою мову жестів, яка вирізнялася такою самою складністю і строгістю правил, економічністю та ефективністю, як будь-яка інша мова. Хочу зауважити, що діти винайшли цю мову, а не були їй навчені. Це ще один приклад реалізації на практиці інстинкту опанування усного мовлення. Дитяча здібність до засвоєння мов, на жаль, втрачається з віком. Ось чому нам так складно даються іноземні мови, чи навіть діалекти рідної мови. У нас вже немає інстинкту. (Це також пояснює те, що іноземні мови легше вивчати під час спілкування, а не за правилами, викладеними в підручниках. Інформація, що сприймається органами слуху, спрямовується в потрібні ділянки мозку, натомість завчені правила заледве пов'язані з інстинктивним відчуттям граматики.) Мозок людини, як і будь-яких тварин, влаштований так, що навчання може бути ефективним лише в певному віці. Зяблик, наприклад, може навчитися співати, як це роблять представники його виду, тільки якщо чує їхню пісню в юному віці. Проте співати як представники інших видів птахів він не навчиться — ще один приклад вродженої схильності. Підтвердженням того, що інстинкт до засвоєння граматики у дітей діє лише в ранньому дитинстві, може бути такий сумний приклад. Нещодавно в Лос-Анджелесі було визволено дівчинку Джені (Genie), яку її батьки протримали в маленькій кімнатці впродовж

13 років від моменту народження практично без спілкування з людьми. Вона знала лише два вислови: «Stop it» (Припини) і «No more» (Досить). Після того як її звільнили із цього пекла, Джені швидко поповнила свій словниковий запас іншими словами, проте так і не навчилася утворювати з них речення. Період, коли працював інстинкт, був пропущений.

Хибні ідеї живуть довго, і думка про те, що мова є соціальним явищем, під впливом якого розвивається мозок, також не поспішає відходити. Вже давно спростовано такі класичні приклади, як, скажімо, визнання того, що коли в мові хопі дієслова не мають такої морфологічної ознаки, як час, то й в уяві представників цього народу немає концепцій минулого і майбутнього, — це була помилка вченого, який погано знав індіанців хопі. І все ж ідея про те, що мозок формується під впливом мови, а не навпаки, й надалі володіє умами філософів і соціологів.

Хопі — група індіанських племен, що проживають в резерваціях штату Аризона, які до цього часу зберегли свою культуру.

З огляду на цю концепцію, зловтіха мала б бути властивою лише тим народам, у чиїх мовах є слово, що позначає це поняття (українцям чи німцям — *Schadenfreude*, але не англійцям і американцям) (Pinker S. 1994. *The language instinct: the new science of language and mind*. Penguin, London).

Спостереження за власними дітьми дасть нам змогу впевнитися в тому, що мова у них розвивається в певній послідовності, з помилками, характерними для дитячої мови, незалежно від того, як часто ви розмовляєте з дитиною, чи вона просто слухає перехожих, лежачи у візочку.

У процесі проведення досліджень із близнюками було показано, що проблеми, пов'язані з опануванням рідної мови, є спадковими (Dale P. S. et al. 1998. Genetic influence on language delay in two-year-old children. *Nature Neuroscience* 1: 324–328). Ще вагоміші

доводи надають невропатологи та генетики. Людям, які перенесли інсульт, часто відбирає мову, хоча вони й надалі здатні чути. Точно відомо, яка ділянка мозку контролює мову. (Йдеться не про м'язову функцію язика і гортані, а про здатність надавати предметам і поняттям форми слів.) У більшості людей ця ділянка знаходиться в лівій півкулі головного мозку. Вона функціонує навіть у глухонімих, що спілкуються за допомогою знаків, хоча в цьому випадку працюють також деякі ділянки правої півкулі (Paulesu E., Mehler J. 1998. Right on in sign language. *Nature* 392: 233–234).

Якщо один із центрів мозку зазнає ураження внаслідок захворювання або травми, виникає дефект мовлення, так звана афазія Брока, — нездатність використовувати і розуміти фрази, крім найпростіших, хоча сприйняття змісту окремих слів зберігається. Так, людина, що страждає на афазію, зможе дати відповідь на запитання «Чи можна молотком забити цвях?», однак відповісти на запитання «Лева загриз тигр. Хто з них помер?» їй буде складно, бо спочатку потрібно розібратися з граматичною конструкцією першого речення, а з цим може впоратися лише чітко визначена ділянка мозку. Пошкодження іншого центру — зони Верніке — має ледве не протилежний ефект: хворий промовляє нескінченні тиради слів, які майже позбавлені змісту. Отже, в ділянці Брока генерується мовлення, а в ділянці Верніке мовлення набуває змісту. І це ще далеко не всі центри мозку, що беруть участь у керуванні мовленням. Є ще, наприклад, добре відома острівцева частка великого мозку, ураження якої спричиняє дислексію (Carter R. 1998. *Mapping the mind*. Weidenfeld and Nicolson, London).

Відомо про два генетичних захворювання, які впливають на мовлення. У випадку синдрому Вільямса, коли мутація відбувається в гені на хромосомі 11, у дітей спостерігається розумова відсталість, хоча вони вирізняються живою та багатою мовою. Такі діти говорять безперестанку, використовуючи довгі слова і складні речення. Якщо попросити їх описати будь-яку тварину, вони обов'язково згадають та опишуть якогось трубкозуба і аж ніяк

не кота чи собаку. Маючи добрі здібності до вивчення іноземних мов, вони залишаються розумово відсталими. Ці діти ніби навмисно з'явилися, щоб підтвердити приказку, яка стверджує, що мовчання — золото.

Інше спадкове захворювання виявляється у зворотному феномені: обмежені лінгвістичні здібності за наявності непогано розвиненого інтелекту. Синдром, який отримав назву SLI (Specific Language Impairment — специфічний мовний розлад), став ареною битви вчених. З одного боку виступали психологи-еволюціоністи, які вважали, що в основі поведінки лежать генетично успадковані інстинкти, а з іншого — представники старої школи соціологів, що розглядали мозок як об'єкт впливу суспільства і навколишнього середовища. Зрештою було знайдено причину захворювання — мутація в гені, що лежить на хромосомі 7.

Те, що ген існує, було відомо й раніше. Ретельне вивчення пар близнюків дало змогу впевнитися в очевидному успадкуванні дефекту SLI. Було також очевидно, що це явище не можна пояснити пологовими травмами, нестачею спілкування чи загальною затримкою розвитку. Якщо один із близнюків страждав на синдром SLI, то у другого ймовірність виникнення цього захворювання вдвічі перевищувала випадковість, що, звісно, вказувало на спадковий характер захворювання (Bishop D. V. M. et al. 1995. Genetic basis of specific language impairment: evidence from twin study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37: 56–71).

Те, що ген опинився на хромосомі 7, також не було несподіванкою. У 1997 році група вчених з Оксфорда виявила на довгому плечі хромосоми 7 генетичний маркер, один з алелів якого частіше траплявся у людей з дефектом мови за типом SLI. Хоча дані ґрунтувалися на результатах вивчення лише однієї великої англійської родини, факти були неспростовними (Fisher S. E. et al. 1998. Localisation of a gene implicated in a sever speech and language disorder. *Nature Genetics* 18: 168–170).

То що ж тоді було причиною протистояння вчених? Суперечка точилася навколо того, як розвивається дефект SLI. Дехто вважав очевидним, що генетична мутація призводить до органічного ураження певних центрів мозку, які контролюють більшість мовленнєвих функцій, зокрема здатність розбірливо вимовляти слова та правильно їх чути. Згідно з цією теорією, дефект SLI розвивається внаслідок ураження центрів аналізу інформації, отриманої за допомогою органів слуху, тобто мозку для розвитку бракує вербального впливу. Інші вважали цю теорію абсолютно неправильною, бо крім очевидних проблем зі сприйняттям мовлення у всіх хворих був ще один дефект — нездатність засвоювати та використовувати граматичні правила, що, на їхню думку, було причиною захворювання, а не його наслідком. Проте обидві сторони погоджувалися з тим, що назва «ген грамотності», якою нагородили його охочі до сенсацій журналісти, надто примітивно і хибно відображує надзвичайно складну картину захворювання.

Історія вивчення мовленнєвого дефекту SLI розпочалася зі спостережень за трьома поколіннями англійської сім'ї. Жінка, яка мала мовленнєвий дефект, вийшла заміж за здорового чоловіка і народила чотирьох дочок і одного сина. Усі діти, за винятком однієї дочки, також страждали на SLI. У третьому поколінні цієї сім'ї вже було 24 дитини, 10 з яких страждали розладом мовлення. Сім'ю часто навідували психологи, які поодинці та в складі конкуруючих груп брали в облогу нещасних. Саме аналізи крові цієї сім'ї дали змогу вченим з Оксфорда виявити маркер на хромосомі 7. Група вчених, які працювали в Оксфорді в тісній співпраці з лондонським Інститутом здоров'я дітей (Institute of Child Health), належали до старої школи і вважали синдром SLI дефектом розвитку мозку, що виник через проблеми із сенсорним сприйняттям мовлення. Опонентом, яка захищала теорію «граматичного ядра мозку», виступила канадський лінгвіст Мірна Гопник (Myrna Gopnik).

Ще в 1990 році Гопник заявляла, що проблеми в англійській сім'ї, так само як в інших хворих з дефектом SLI, виникають через те, що вони не можуть засвоїти базові граматичні правила мови. Річ не в тім, що вони не можуть їх зрозуміти. Навпаки, вони здатні завчити правила граматики і застосовувати їх. Проте їм постійно доводиться згадувати правила, замість того щоб вибирати потрібні форми слова інстинктивно, тому вони говорять повільно і з великими труднощами. Якщо, наприклад, під час проведення тестування дослідник показує картинку із зображенням якоїсь істоти і каже: «Це Ваг», а потім показує картинку із двома такими істотами і підписом «Це ...», то зазвичай відповіддю буде: «Ваги». Так роблять усі, крім хворих на синдром SLI, а якщо вони і відповідають, то лише після нетривалого обмірковування. Здається, що вони не знають, як утворити множину від однини. У своєму мовленні хворі на синдром SLI використовують слова у множині, бо пам'ятають їх, однак, зіткнувшись з незнайомим словом, заходять у глухий кут. Натомість потім, засвоївши принцип, намагаються утворити форму множини від слова, яке інші залишили б незмінним, наприклад: якщо істоту назвали «Теді», то двох істот вони назвуть «Тедії». Гопник припустила, що хворі на синдром SLI зберігають в пам'яті всі форми слів, а не утворюють їх інтуїтивно (Gopnik M. 1990. Feature-blind grammar and dysphasia. *Nature* 344: 715).

Безумовно, проблема не обмежується лише утворенням форм множини слів. До цього додаються минулий час, пасивна форма й різні способи дієслів, суфікси, словосполучення та використання численних правил граматики, яких ми здебільшого не пам'ятаємо, знаходячи правильні форми завдяки інстинктивному відчуттю. У хворих же з мовленнєвим дефектом SLI цього відчуття немає. Після того як Гопник опублікувала результати своїх досліджень, проведених із членами тієї самої англійської сім'ї, на її голову спав шквал критики. Опоненти стверджували, що всі труднощі з мовленням набагато простіше можна пояснити проблемами,

пов'язаними із системами відтворення мовлення, замість того щоб фантазувати про вроджену здатність до сприйняття граматики. «Факт, що люди з мовленнєвим дефектом SLI неправильно використовують множину та минулий час, увів Гопник в оману, — писали критики. — У своїй статті Гопник не вказала на те, що члени цієї родини страждали дуже серйозним вродженим дефектом мовлення, який призводив не лише до труднощів із засвоєнням граматики, а й виявлявся в бідності словникового запасу і обмеженості семантичних здібностей. У них були проблеми з правильним розумінням будь-яких складних мовних зворотів» (Fletcher P. 1990. Speech and language deficits. *Nature* 346: 226).

У критиці простежувалася також образа на те, що хтось пасеться на чужому полі — англійську сім'ю з мовленнєвими дефектами знайшла не Гопник, то як вона сміє лізти зі своїми теоріями туди, де вже давно все досліджено? Однак, критикуючи Гопник, її опоненти водночас підтверджували правильність її теорії. Адже для утворення складних речень потрібна саме граматика. Інакше виникало логічне протиріччя: проблеми з граматикою у хворих із синдромом SLI з'являються через те, що у своєму мовленні вони припускаються граматичних помилок.

Гопник і не думала поступатися. Використовуючи той самий набір підходів і тестів, вона продовжила дослідження синдрому SLI у людей, що розмовляють іншими мовами: японців і греків. Незабаром вона знову довела, що проблеми полягають саме в площині основних принципів граматики. Наприклад, у грецькій мові є слово «лікос», що означає вовк, і «лікантропос» — вовкулака, або людина-вовк. Буквосполучення «лік» є коренем слова вовк, однак самостійно воно ніколи не вживається. Якщо потрібно утворити складне слово, вживається закінчення «ос» (буква «с», якщо друга частина складного слова починається з приголосної, відкидається). Це правило інтуїтивно відчувають не лише греки. Тому ми правильно використовуємо і утворюємо слова, в основі яких лежать грецькі корені, наприклад «технофобія».

Утім це просте правило важко дається грекам із синдромом SLI. Вони хоча й знають слова «лікофобія» і «лікантропос», не помічають, що вони складені, а відтак не в змозі вільно утворювати нові слова на основі відомих їм коренів. Щоб розмовляти, хворим SLI доводиться зберігати в пам'яті весь набір слів та їхніх форм. Гопник пише: «Можна уявити їх як людей, що не мають рідної мови». Їм так само складно вивчати свою рідну мову, як нам іноземну: потрібно постійно згадувати чужі словосполучення і граматичні правила (Gopnik M. et al. 1996. Genetic language impairment: unruly grammars. In: Runciman W. G., Maynard Smith J., Dunbar R. I. M. (eds). *Evolution of social behaviour patterns in primates and man*, p. 223–249. Oxford University Press, Oxford; Gopnik M. (ed.) 1997. *The inheritance and innateness of grammars*. Oxford University Press, Oxford).

Гопник визнає, що у деяких хворих із синдромом SLI справді були низькі показники коефіцієнта IQ, встановленого за результатами тестів, що не вимагають усних відповідей, тоді як в інших ці показники були вищі за середній рівень. Так, в одній парі різнояйцевих близнюків у брата з мовленнєвим дефектом SLI коефіцієнт IQ за немовленнєвими тестами був вищим, ніж у його здорового брата. Гопник також визнає, що хворі на синдром SLI завжди мають проблеми зі слухом та вимовою слів, проте вона стверджує, що це вторинне явище. Наприклад, її пацієнти легко розрізняли і правильно вживали слова «ball» (м'яч) і «bell» (дзвін), однак часто замість «fell» (впав) говорили «fall» (падати) — вони припускалися граматичних помилок, а не просто плутали слова. Гопник була обурена, коли один із її опонентів, знову згадуючи ту саму англійську сім'ю з випадками синдрому SLI у трьох поколіннях, сказав, що збоку виглядає так, ніби говорять неосвічені або занапащені люди. Провівши багато часу в цій родині і взявши участь в їхніх численних сімейних урочистостях, Гопник стверджує, що у спілкуванні це розумні й інтелігентні люди.

Аби перевірити версію щодо вторинності слухових і артикулярних проблем у хворих із синдромом SLI, Гопник розробила

систему письмових тестів. Наприклад, вона пропонувала вибрати із двох речень неправильне: «Він дуже тішився, що виграв минулого тижня» і «Він дуже тішився, що виграє минулого тижня». Для більшості людей цілком очевидно, що друге речення написано з помилкою. Однак хворі на синдром SLI вважали, що помилки немає в жодному з речень. Навряд чи це явище можна пояснити проблемами зі слухом або з вимовою слів (Gopnik M., Goad H. 1997. What underlies inflectional error patterns in genetic dysphasia? Journal of Neurolinguistics 10: 109–138; Gopnik M. 1999. Familial language impairment: more English evidence. *Folia Phonetica et Logopedia* 51: 5–9).

Прихильники артикулярно-слухової теорії висунули свої аргументи. Нещодавно було показано, що у хворих із синдромом SLI виявляється дефект «звукового маскування», який полягає в тому, що вони не розрізняють звуку сигналу, якщо цей звук супроводжується сторонніми шумами. Сигнал доводилося робити на 45 децибелів гучнішим за той рівень, який нормально сприймають здорові люди. Інакше кажучи, у таких хворих утруднене сприйняття мовлення, бо вони хоча й чують голос, погано розрізняють закінчення слів та інтонацію, з якою ці слова вимовляються.

Це відкриття не спростовує теорію про «граматичну» основу афазії. Воно радше вказує на більш цікаве еволюційне пояснення виявлених закономірностей: мозкові центри, відповідальні за розмову і слух, тісно пов'язані між собою, а також пов'язані з центром, який відповідає за граматичне відчуття мови, і всі ці центри страждають за наявності синдрому SLI. Пізніше було встановлено, що дефект SLI виникає внаслідок органічного ураження чітко визначеної ділянки мозку на третьому триместрі вагітності. Це ураження пов'язане з активністю дефектного білка, який кодується геном на хромосомі 7. Магнітно-резонансне обстеження хворих підтвердило наявність уражених ділянок мозку. Тож не дивно, що ці ділянки знаходилися у двох зонах мозку, що відповідають за мову: зоні Брока та зоні Верніке.

У мозку мавп також є центри, які відповідають мовленнєвим ділянкам людини. Нервові клітини в зоні Брока у мавп контролюють роботу мімічних і гортанних м'язів, а також язика. Клітини в зоні Верніке відповідають за розпізнавання голосових сигналів у зграї мавп. Саме з такими нелінгвістичними проблемами стикаються хворі із синдромом SLI: вимова слів та їх слухове сприйняття. У предків людей мовленнєві центри виникли на основі більш давніх центрів, що відповідають за відтворення і аналіз звуків, які зі свого боку тісно пов'язані з центрами слуху та управління м'язами обличчя і гортані. Мовленнєві центри розвинулися як надбудова над усією цією системою, увібравши в себе інстинкт граматики: здатність маніпулювати наборами слів відповідно до граматичних правил. Відсутність додаткових центрів не дає змоги іншим людиноподібним мавпам навчитися говорити. Такого висновку можна дійти з огляду на результати численних тривалих і трудомістких експериментів учених, яких захопила ідея навчити мавп розмовної мови. І хоча всі вони зазнали поразки, було зібрано багато даних, які однозначно підтверджують той факт, що мовлення органічно переплітається із функціями вимови та сприйняття звуків. (Разом з тим цей зв'язок доволі гнучкий — у глухонімих ядра мозку, відповідальні за граматику і мову, долучаються до спільної роботи з іншими ділянками мозку, що відповідають за зорове сприйняття і розпізнавання знаків.) Генетичний дефект вражає усі три ділянки мозку — відповідальні за граматику, вимову і сприйняття слів (Pinker S. 1994. *The language instinct: the new science of language and mind.* Penguin, London).

Наразі уявлення про призначення центрів Брока і Верніке у мавп дещо змінилося. Найімовірніше, у мавп ці центри не були пов'язані зі сприйняттям і обробкою звуків. Їхнім призначенням було сприйняття і передавання повідомлень за допомогою міміки і жестів. Саме мова глухонімих була першою мовою предків людини. Жестикуляція супроводжувалася звуками, які потім стали основним носієм інформації. Це сталося доволі несподівано внаслідок мутації в гені *FOXP2* на хромосомі 7, яка

відбулася приблизно 100 тисяч років тому — період появи на Землі виду *Homo sapiens* (Gentilucci M., Corballis M. C. 2006. From manual gesture to speech: a gradual transition. *Neuroscience and Biobehavioral Review*. 30: 949–960).

Кращого підтвердження припущення Вільяма Джеймса, яке він зробив ще в XIX столітті, годі й шукати: складна поведінка людини сформувалася в процесі еволюції долученням нових інстинктів, а не витісненням інстинктів предків завдяки навчанню. Теорія Джеймса знайшла підтвердження наприкінці 1980-х років у роботах психологів-еволюціоністів. Найвидатніші з-поміж них — антрополог Джон Тубі (John Tooby), психолог Леда Космідес (Leda Cosmides) і психолог-лінгвіст Стівен Пінкер (Steven Pinker). Їхня ідея була такою: «Основна мета суспільно-соціологічних наук XX століття полягала у виявленні фактів впливу соціальних умов на нашу поведінку. Ми хочемо поставити проблему з голови на ноги і встановити, як вроджені соціальні інстинкти людини управляли соціальним розвитком суспільства». Наприклад, те, що всі люди посміхаються від задоволення або насуплюються, потрапляючи в халепу, а також те, що чоловіки визнають молодих жінок більш сексуальними, пояснюють наявністю вроджених інстинктів, а не впливом соціальних традицій. Іншими прикладами інстинктів можуть бути романтична закоханість в юності та релігійні вірування, властиві всім народам. Згідно з теорією Тубі та Космідес культура є продуктом людської психології, а не навпаки. Величезною логічною помилкою було протиставляти навчання інстинктам, адже навчальні здібності спираються на вроджені інстинкти, які визначають тенденції вибору не лише способу навчання, а й предмета навчання. Наприклад, мавп (як, власне, і людей) набагато легше навчити остерігатися змії та втікати від неї, аніж навчити їх боятися метеликів. Отже, для реалізації вроджених здібностей навчання потрібне. Побоювання змії — це інстинкт, який реалізується через навчання (Mineka S., Cook M. 1993. Mechanisms involved in the observational conditioning of fear. *Journal of Experimental Psychology*, General 122: 23–38).

У чому ж полягала «еволюційність» ідей еволюційних психологів? Вони не торкалися питань виникнення інстинктів через мінливість і не розглядали механізмів природного добору інстинктів. І хоча ці питання, безперечно, є важливими та цікавими, надзвичайно складно простежити еволюцію мозку людини, оскільки вона відбувалася повільно, не залишаючи видимих слідів у скам'янілостях наших предків. Еволюціонізм цієї групи дослідників концентрувався на третій парадигмі Дарвіна — еволюції з метою адаптації до умов навколишнього середовища. Щоб розібратися, як функціонує орган, потрібно зрозуміти «суть» його компонентів. Так само ми вчиняємо, коли хочемо дізнатися, як працює складний механізм. Стівен Пінкер на лекціях витягав з кишені якийсь пристрій і, після того як він пояснював призначення окремих його елементів, ставало зрозумілим, що цей пристрій застосовують для витягання кісточок з маслин. Леда Космідес з тією самою метою використовувала швейцарський ножик з безліччю лез та інших пристосувань, демонструючи на цьому прикладі діалектику зв'язку функцій окремих елементів із загальним призначенням предмета досліджень, і навпаки. Неможливо розібратися в роботі фотоапарата, якщо не знати, що його використовують для отримання зображень на фотоплівці шляхом фокусування променів світла. Немає також сенсу пояснювати, як влаштовано об'єктив, не згадавши, що в природі око використовується майже з тією самою метою. Пінкер і Космідес доводили, що цей принцип можна застосовувати і під час вивчення мозку людини. Ядра мозку, так само як різні леза швейцарського ножика, призначені для виконання певних функцій. Альтернативна теорія, одним із послідовників якої є Хомський, розглядає мозок як просту мережу нейронів і синапсів. Її ускладнення відбувається не під контролем генів, а відповідно до фізичних і статистичних законів. Однак теорії наразі бракує чітких пояснень того, як хаотичні процеси саморозвитку приводять до утворення складних структур, націлених на вирішення чітко визначених завдань.

За іронією долі саме складність організації живих організмів була аргументом противників теорії еволюції упродовж першої половини XIX століття. Так, Вільям Палей (William Paley) говорив: «Знайшовши камінь на землі, ви навряд чи замислитесь, звідки він тут взявся; а знайшовши годинник, ви будете впевнені, що десь тут живе годинникар. Так і вишукана складність і функціональність, властиві всім живим організмам, є найкращим доказом існування Бога». Геніальність Дарвіна полягала в тому, що в основному аргументі проти еволюції — неймовірній складності живих істот — він побачив таке ж очевидне підтвердження еволюційного процесу. Еволюціоніст і завзятий дарвініст Річард Докінз писав: «Сліпого годинникаря звуть природний добір. Крок за кроком протягом мільйонів років із мільйонів різноманітних індивідуумів добираються найбільш пристосовані особини, що нітрохи не гірше пояснює різноманіття і складність сучасних організмів» (Dawkins R. 1986. *The blind watchmaker*. Longman, Essex).

Саме мовний інстинкт, яким всі ми наділені, є прикладом складної еволюційної адаптації. Завдяки дару мови наші предки могли дуже точно і докладно обмінюватися інформацією, що була недоступною жодним іншим видам тварин. Нескладно уявити, як це було важливо і корисно для виживання в африканській савані: «Пройди трохи вперед цією ущелиною і зверни наліво біля великого дерева, там побачиш тушу жирафа, якого ми щойно вбили. Та будь уважним, неподалік кущів з правого боку ми помітили сплячого лева». Два речення з неоціненною інформацією, такою необхідною для виживання того, хто слухає. Два щасливих квитки в лотереї природного добору, які будуть проґавлені індивідуумом, якщо той не володіє мовою і граматикою.

Відкриття того, що граматика є вродженим інстинктом людини, було приголомшливим. У мовного інстинкту є свій ген, який лежить на хромосомі 7 і виконує принаймні частину роботи з формування певних ділянок мозку зародка, роблячи їх чутливими до сприйняття та розуміння мови. Проте досі невідомо, яким

чином цей ген виконує свою роботу. Багатьом соціологам донині видається безглуздою ідея того, що якийсь ген може безпосередньо впливати на засвоєння граматичних правил. Незважаючи на наявність численних експериментально підтверджених фактів, вони й надалі вважають, що ген на хромосомі 7 впливає на мову опосередковано, порушуючи слухові функції мозку. Таке неприйняття є цілком зрозумілим: упродовж століть домінували уявлення про те, що інстинкти залишилися у тварин предків, а в людей вони витіснені навчанням. Уявлення про те, що навчання — це вияв інстинкту, багатьох шокує.

У цьому розділі я познайомив вас з аргументами психологів-еволюціоністів — прибічників нової дисципліни, яка бурхливо розвивається і в основі якої лежить аналіз еволюційної пристосованості мозкових центрів задля вивчення загальних закономірностей поведінки і психіки людей. Багато в чому це перегукується з цілями і завданнями вчених, які вивчають генетику поведінки (докладно про ці дослідження йшлося в розділі 6). Суттєва відмінність полягає в підходах до вирішення проблеми, через що між представниками цих двох напрямків часто виникають гарячі диспути. Генетика поведінки шукає відмінності між індивідами, а потім намагається пояснити цю відмінність з огляду на варіювання генів. Психологи-еволюціоністи націлені на пошук і вивчення того, що є спільним у поведінці та психології і характерне або властиве від народження всім людям. Вселюдська спільність цих явищ і закономірностей передбачає відсутність будь-якого варіювання на рівні генів. Таку однаковість можна пояснити тим, що природний добір відсіював будь-які варіації в генах, що контролювали основи людської поведінки і здібності до спілкування та навчання. Психологи-еволюціоністи стверджували, що навіть якщо генетики, які вивчали поведінку людей, знаходили різні варіанти одного гена, то це означало, що цей ген не був таким вже важливим. На це генетики заперечували, що всі гени змінюються з певною частотою, тож навряд чи бодай колись вдасться знайти

такі «незмінно-важливі» генетичні закономірності людської поведінки, у які так вірять психологи.

Найімовірніше, подальші дослідження помирять представників цих двох напрямків, бо доведуть, що їхні протиріччя виникали через брак знань щодо роботи мозку і геному. Хтось свій шлях до істини бачив у вивченні генетики базових загальнолюдських ознак, інші ж взялися вивчати індивідуальні відмінності між людьми. Однак загальнолюдські якості мінливі, якщо порівнювати людину з іншими тваринами. Якщо у всіх людей є мовний інстинкт, хоча здібність до мови може варіюватися, то у мавп його зовсім немає. Попри індивідуальну мінливість здібності до розмовної мови, мовний інстинкт є характерною загальнолюдською ознакою. Навіть у хворих з мовним дефектом SLI мовні здібності незрівнянно вищі, ніж у натренованих шимпанзе і горил, яких вчені намагалися навчити мовленню довгі роки.

У людей, далеких від науки, теорії вроджених інстинктів та успадкованої поведінки людини викликають скептицизм і недовіру. Як може ген, рядок «букв», керувати поведінкою людей? Як можна пояснити зв'язок між білком і здібністю людини до вивчення граматичних правил? Очевидно, що досі у вченні про успадкування поведінки більше віри, ніж наукових результатів. Однак напрямок подальших досліджень вже визначено. У генетики поведінки багато спільного з генетикою ембріонального розвитку. Найімовірніше, кожен мозковий центр розвивається під управлінням хімічних речовин, градієнти концентрації яких утворюють своєрідну хімічну дорожню карту подібно того, як розвиваються всі решта органів ембріона. Градієнти хімічних речовин, зі свого боку, є продуктами метаболізму, тобто виникають в результаті роботи певних генів. Та все ще складно зрозуміти, як гени дізнаються, де та коли їм треба братися до роботи в організмі. Управління генами на рівні геному — одна з найбільш привабливих галузей сучасної генетики. Докладніше цю тему буде розкрито, коли йтиметься про хромосому 12.

Статеві хромосоми

КОНФЛІКТ

Якщо, прочитавши попередні розділи про генетичні засади лінгвістики і поведінки, ви відчули неприємний осад на душі, коли дізналися, що ваша воля і свобода вибору насправді підпорядковані не вам, а успадкованим інстинктам, то цей розділ гнітюче відчуття лише посилить. Відкриття, про які наразі йтиметься, були найнесподіванішими в історії генетики. До цієї пори ми думали, що гени є самими лише прописами білків, які за потреби пасивно транскрибуються в ті чи інші ферменти, або в будівельний матеріал для зростаючих клітин. Ген був таким собі непомітним і догідливим слугою організму, готовим завжди прийти на допомогу. Однак настав час дізнатися про реальний стан речей. Організм — раб генів, безвольна іграшка в їхніх руках для реалізації своїх егоїстичних та амбітних планів, а також поле битви між конкуруючими кланами генів.

За хромосомою 7, якщо брати до уваги їхні розміри, іде хромосома X. Від інших хромосом її відрізняє те, що в клітині немає пари для цієї хромосоми. У половині випадків її партнером виступає хромосома Y — маленький хромосомний рудимент. Однак саме від наявності цієї хромосоми Y залежить стать організму. Маленька статева хромосома змушує жіночий ембріон перетворюватися на чоловічий у ссавців та мух, і навпаки, чоловічий ембріон на жіночий — у метеликів та птахів. У жіночої статі в клітинах завжди дві хромосоми X, проте і в цьому разі не можна казати про пару

хромосом. В окремо взятій клітині використовується лише одна випадково обрана хромосома X, тоді як її подружка інактивується і щільно упаковується в так зване тільце Барра.

Таким чином, хромосоми X та Y тісно пов'язані зі статевою диференціацією і зумовлюють (але не на 100%!) стать індивідуума. Тому їх називають статевими хромосомами. У людей одна із хромосом X завжди походить від матері. Від батька може прийти чи то хромосома Y — тоді ви чоловік, чи то X — тоді ви жінка. Трапляються винятки, наприклад є жінки із хромосомами X і Y. Однак це той виняток, який підтверджує правило. У таких жінок на хромосомі Y завжди виявлялися серйозні мутації у генах, відповідальних за розвиток організму за чоловічим планом.

Усі знають, що таке хромосоми X та Y. Принаймні про статеві хромосоми чули всі, хто не прогулював уроки біології в школі. Добре відомо також, що через відсутність другої хромосоми X у чоловіків такі генетичні захворювання, як дальтонізм і гемофілія, діагностують значно частіше, ніж у жінок. Ці генетичні захворювання пов'язані з мутаціями в генах на хромосомі X. Як зауважив один біолог, у чоловіків хромосома X «летить без другого пілота», тому мутації, рецесивні у жінок, стають домінантними у чоловіків. Однак в останні роки були зроблені відкриття, що стосуються статевих хромосом, які підірвали основи біології, хоча ці відкриття залишаються наразі ще мало відомими широкому загалу.

Нечасто у статтях такого високонаукового та академічно стриманого видання, як *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* («Філософські праці Лондонського Королівського товариства»), трапляються подібні фрази: «Складається враження, що хромосома Y ссавців виникла внаслідок непримиренної боротьби зі своїми ворогами. Хромосома Y змогла врятуватися втечею і сховатися завдяки тому, що вона стрімко втрачала всі гени, не пов'язані з її основною функцією» (Amos W., Harwood J. 1998. Factors affecting levels of genetic diversity in natural populations. *Philosophical*

Transactions of the Royal Society оф London, Series B 353: 177–186). «Непримиренна боротьба», «ворог», «врятуватися втечею»? Дивно, що ці терміни можуть бути застосовані до молекул ДНК, тим паче в поважному науковому виданні. Та приблизно ті самі фрази, трохи більш дотримані стилю наукової термінології, можна знайти в іншій статті, яка присвячена хромосомі Y і має назву «Внутрішньоклітинна ворожнеча: конфлікт на рівні геному, еволюція інтерлокальних протиріч (ЕІП) і видоспецифічна Червона Королева» (Rice W. R., Holland B. 1997. The enemies within: intergenomic conflict, interlocus contest evolution (ICE), and the intraspecific Red Queen. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 41: 1–10). У статті можна прочитати таке: «Непереборне інтерлокальне протиріччя між хромосомою Y та рештою геному призвело до поступового генетичного виродження останньої внаслідок послідовних сумісних з життям мутацій. Хромосома Y поступово втрачала свої гени внаслідок делецій і транслокацій, які були результатом ЕІП — процесу, що є підвалиною антагоністичної еволюції статей». Навіть якщо все сказане — для вас китайська грамота, в око впадають ключові слова «протиріччя» і «антагонізм». А ще пізніше побачив світ підручник із лаконічною, проте помітною назвою: «Еволюція: чотири мільярди років війни» (Majerus M. et al. 1996. *Evolution: the four billion year war*. Longman, Essex). Чому ж вчені заговорили мовою охочих до сенсацій журналістів?

Колись ще в давні часи наші предки перейшли від загального для більшості рептилій принципу визначення статі зародка залежно від температури відкладеного яйця до більш надійного генетичного контролю. Появі статевих хромосом передувала поява генів, що керували статевим диморфізмом, — морфологічними відмінностями між самцями і самками, що роблять їх більш пристосованими до виконання своїх специфічних функцій. Так, у ссавців з'явилися і закріпилися гени, які перетворювали жіночий організм зародка, заданий первісно, на чоловічий. У птахів, навпаки, з'явилися гени, що перетворюють чоловічий організм на

жіночий. Статевий диморфізм зачіпав багато морфологічних ознак організмів. Наприклад, розвинена мускулатура й агресивний характер більше сприяли успіху самців, натомість для самок атлетична статура і потяг до битв були лише безцільним витрачанням енергії, яку краще спрямувати на захист і виховання потомства. Таким чином, знайшлося доволі багато генів, яких потребував організм однієї статі, та які виявилися зайвими в організмі іншого. Їх називають статевими антагоністичними генами.

Статеві хромосоми виникли внаслідок мутації, яка зламала природний процес обміну ділянками парних хромосом. Події перенесення генів з однієї статевої хромосоми на іншу стали нечастими, що дало змогу кожній із хромосом пройти свій еволюційний шлях. Наприклад, два однакових гени, відповідальних за метаболізм кальцію, опинившись на різних хромосомах, могли продовжити еволюцію в бік використання кальцію для рогів (версія гена на хромосомі Y) або в бік накопичення кальцію в молоці (версія гена на хромосомі X). Що інтенсивнішою була диференціація генів на статевих хромосомах, то більш спеціалізованими, а відтак більш ефективними ставали самці та самки в популяції. На хромосомі Y накопичувалися гени, корисні самцям, але непотрібні або шкідливі для самок, а на хромосомі X відбувався той самий процес, але в зворотному напрямку. Статеві гени не лише розподілялися між різними хромосомами, а й вступали в сутичку один з одним. Наприклад, нещодавно на хромосомі X був виявлений ген *DAX*. Зрідка цей ген подвоюється на хромосомі X. Як наслідок організм із хромосомами X та Y стає не чоловіком, а жінкою. На хромосомі Y було знайдено схожий ген *SRY*, який керує розвитком чоловічого організму. Один ген *SRY* дає раду одному генові *DAX*, але дві копії гена *DAX* перемагають *SRY* (Swain A. et al. 1998. *Daxi* antagonises *sry* action in mammalian sex determination. *Nature* 391: 761–767).

Цей несподіваний вияв антагонізму може призвести до прикрої ситуації. Поділ майна веде до появи особистих інтересів

і конкуренції. Разом з тим особисті інтереси окремих статевих хромосом та їхній взаємний антагонізм можуть мати мало спільного з інтересами виду в цілому. Інакше кажучи, те, що добре для хромосоми X, може згубно позначитися на хромосомі Y, і навпаки.

Припустимо, що на хромосомі X з'явився ген, який контролює синтез токсичного білка, що вбиває сперматозоїди з хромосомою Y. У чоловіка з такою хромосомою X дітей буде не менше, ніж в інших чоловіків, проте народжуватимуться в нього лише дівчатка. До того ж всі його дочки нестимуть у собі цей ген, натомість будь-який інший ген у популяції буде передаватися лише половині дітей. Таким чином, новий ген спочатку має подвійну перевагу в поширенні і закріпленні в наступних поколіннях порівняно з усіма іншими генами. Стрімке поширення гена припиниться лише з вимиранням частини популяції, яка несе цей ген, коли в ній не залишиться жодного чоловіка (Hamilton W. D. 1967. Extraordinary sex ratios. *Science* 156: 477–488).

Надто далеко зайшли? Анітрохи. Саме так і сталося в популяції метеликів *Acrea encedon*, внаслідок чого жіночі особини становлять у них 97%. І це тільки один із багатьох відомих у природі випадків еволюційних конфліктів, які називають вигнанням статевої хромосоми. Найбільше таких прикладів відомо у комах, оскільки комахи більш вивчені. Тепер стає зрозумілим, звідки в статтях, які я процитував вище, з'явилися такі слова, як «непримиренність», «конфлікт» і «антагонізм».

Кілька статистичних вправ: клітини жіночого організму містять дві хромосоми X, а в клітинах чоловічого організму одна хромосома X, а інша — Y, тож можна зробити висновок, що три чверті всіх статевих хромосом є хромосомами X, а одна чверть — хромосомами Y. Також можна сказати, що дві третини всіх хромосом знаходяться в жіночій частині популяції і лише одна третина — в чоловічій. Отже, ймовірність того, що хромосома X завдасть смертельного удару хромосомі Y, втричі вища за ймовірність нанесення удару у відповідь. Продукт будь-якого гена, який

знаходиться на хромосомі Y, може стати ціллю, по якій завдасть свого удару хромосома X, розпочавши геноцид ненависної їй хромосоми Y. Тож не дивно, що в процесі еволюції хромосома Y позбавлялася всіх генів, не пов'язаних зі статевим диморфізмом, а решту змусила замовкнути, щоб не провокувати конфлікт із хромосомою X. Саме тому Вільям Амос (William Amos) сказав про хромосому Y, що вона «втекла і зачаїлась».

Автор показав найбільш драматичну версію розвитку подій. Як було зазначено, хромосома Y наявна лише в чоловічій половині популяції, на відміну від усіх інших хромосом, зокрема хромосоми X. Таким чином, будь-який ген, хоч би яким корисним він не був для особини і популяції в цілому, якщо йому «пощастило» опинитися на одній хромосомі зі «статевим терористом» *SRY*, приречений скніти у кращому разі в половині популяції. Перенесення гена на будь-яку іншу хромосому буде еволюційно вигідним як для самого гена, так і для популяції. Хоча це не виключає додаткового тиску з боку хромосоми X, еволюційного зиску від переміщення генів із хромосоми Y цілком достатньо, щоб пояснити її генетичне звиродніння.

Хромосома Y так старанно звільнялася від усіх випадкових генів, що більшу її частину наразі становить безглузда ДНК, яка не кодує ніяких білків, що могли б стати мішенню для хромосоми X. Крім найважливішого гена *SRY*, який ми згадували вище, на хромосомі Y було знайдено лише ще одну ділянку ДНК, здатну кодувати білки, — так звану псевдоаутосомну область. Ген *SRY* кодує білок, який запускає каскад біохімічних реакцій, що ведуть до формування чоловічої особини. Жоден інший ген не був наділений правом володіти всією хромосомою, хоча цей ген відіграє роль такого собі перемикача процесів. Клацання, після якого відбувається каскад перетворень: зачатки статевих органів розвиваються в пеніс і сім'яники, форми і конституція тіла змінюються з жіночих на чоловічі й запускається синтез великої кількості чоловічих гормонів. У журналі *Nature* якось опублікували жартівливу карту хромосоми Y, в якій були позначені гени перемикання

телевізійних каналів, запам'ятовування і переповідання анекдотів, зацікавленості спортивними сторінками в газетах, схильності до кривавих фільмів і неспроможності вимовити слова кохання по телефону. Втім, жарти жартами, але всі ці стереотипні чоловічі властивості справді кодуються генами. У жартівливій схемі неправильним було лише те, що такі специфічні гени лежать на хромосомі Y. Чоловічий тип мислення кодується генами опосередковано через чоловічі гормони, які чинять сильний вплив на мозок, насамперед — через тестостерон. Цей гормон змушує чоловіка поводитися більш-менш відповідно до стереотипів чоловічої поведінки. Однак усі ці гормони починають синтезуватися тільки після того, як відмашку дасть білок гена *SRY*.

Вивчатимемо далі ген *SRY*. Він доволі специфічний. Цей ген убезпечений від будь-яких мутацій. У всіх чоловіків на Землі послідовність нуклеотидів не відрізняється навіть однією буквою. Вчені припускають, що востаннє цей ген змінювався у наших предків близько 200 тисяч років тому. Разом з тим наш ген *SRY* сильно відрізняється від аналогічного гена шимпанзе і горил. Міжвидова частота змін у цьому гені вдесятеро перевищує середню частоту мутацій у всьому геномі. Цей ген змінювався в процесі еволюції набагато швидше, ніж гени інших важливих білків.

Як можна пояснити цей парадокс: абсолютний консерватизм всередині виду і висока мінливість між видами? Вільям Амос і Джон Гарвуд (John Harwood) пояснюють цей феномен виявом антагонізму хромосоми X стосовно хромосоми Y, що змушує останню «втікати і ховатися». Час від часу на хромосомі X виникає ген-переслідувач, який спрямовує свою активність на білок, що кодується геном *SRY*. З цього моменту селективних переваг набувають ті рідкісні мутації в гені *SRY*, які роблять його білок непізнаваним для білка-переслідувача. Популяція чоловіків стрімко скорочується, і на цьому тлі володарі такого зміненого гена отримують неабиякі можливості передати новий ген наступним

поколінням. Невдовзі поширення нової версії гена *SRY* дає змогу вирівняти баланс між статями в популяції. Зрештою, нова форма *SRY* стає єдиною у всіх чоловічих особин. В результаті серії таких еволюційних проривів, які можуть відбуватися дуже швидко, не залишаючи сліду для археологів, дивергенція гена між видами стрімко наростає, натомість всередині виду ген зберігає сталість. Якщо теорія Амоса і Гарвуда правильна, то такі події в еволюції людини мали б відбуватися кілька разів, відтоді як 5–10 мільйонів років тому розділилися предки шимпанзе і людини. Остання така «еволюційна чистка» відбулася близько 200 тисяч років тому (Amos W., Harwood J. 1998. Factors affecting levels of genetic diversity in natural populations. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 353: 177–186).

Можливо, ви відчули розчарування. Усі ті драматичні пристрасті та конфлікти, які я обіцяв на початку розділу, вилилися у змагання та дрібні каверзи окремих молекул. Вам не страшно? Стривайте, адже я ще не завершив свою розповідь і саме зараз маю намір пов'язати молекулярні конфлікти з реальними проблемами людей.

Провідний дослідник проблеми статевого антагонізму Вільям Райс (William Rice) із Каліфорнійського університету в Санта-Крузі нещодавно провів серію блискучих експериментів. Та спочатку повернімося ненадовго до наших далеких предків, коли тільки з'явилася статева хромосома Y і розпочався процес її звільнення від непотрібних генів, які могли стати мішенню для хромосоми X. Новоявлена хромосома Y, за словами Райса, прихистила чоловічі гени. Позаяк хромосома Y відсутня в жіночому організмі, на ній, не завдаючи шкоди популяції, могли збиратися гени непотрібні, ба навіть шкідливі для жіночого організму, аби лишень вони могли принести бодай якусь користь чоловічій особині. Та якщо ви досі вважали, що еволюція хромосом завжди йде на користь розвитку виду, то наразі забудьте про це. У мух дрозофіл, так само, як і в людини, сперма становить собою велику кількість сперматозоїдів,

які перебувають у багатій білками сім'яній рідині. Білки сім'яної рідини — це такі самі продукти генів, як і всі решта білків. Призначення цих білків достеменно невідомо, однак Райса осяйнула цікава здогадка: після статевого акту у дрозофіл (зручний об'єкт для експериментів) ці білки потрапляють у гемолімфу самки і досягають нервових центрів. Тут вони відіграють роль гормонів: пригнічують статеву пристрасть самки і стимулюють овуляцію. Тридцять років тому ми б розглядали такий ефект як результат природного добору ознак, корисних для виду. Справді, самкам час припинити пошуки статевих партнерів і подбати про потомство. «Вдалий статевий акт із самцем спрямував поведінку самки в потрібне русло», — чуємо ми слова коментатора каналу «Дискавері». Проте зараз вчені розглядають цей приклад дещо інакше і не так райдужно. Самець намагається маніпулювати самкою та змусити її припинити зв'язки з іншими самцями і відкласти яйця, запліднені тільки його сім'ям. Разом з тим така поведінка самця пояснюється не його волею, а егоїстичними наказами генів статевого антагонізму, зосереджених на його хромосомі Y (або запущених білками, синтезованими під контролем генів хромосоми Y). Гени статевого антагонізму самки розвиваються в напрямку протидії чужим для них генів і білків самця, роблячи самку чимраз стійкішою до маніпуляцій. Результат статевого протистояння зазвичай залишається нічийним.

Райс провів дуже складний і добре виважений експеримент, щоб перевірити свою ідею егоїстичності статевого протистояння. Він вивів лінію мух дрозофіл, у якій внаслідок близькоспорідненого схрещування упродовж 29 поколінь ефективність сперми самців і стійкість до неї самок стрімко розвивалися. В іншій групі дрозофіл Райс зробив все можливе, щоб послабити розвиток стійкості у самок. Коли Райс, нарешті, схрестив самців з першої групи із самками з другої групи, ефективність сперми була такою, що просто вбила самок (Rice W. R. 1992. Sexually antagonistic genes: experimental evidence. *Science* 256: 1436–1439).

Райс переконаний, що саме статевий антагонізм був рушієм еволюції видів. Гени, які потрапляли в епіцентр статевого антагонізму, відзначаються надзвичайною міжвидовою мінливістю. Наприклад, висока частота мутацій була виявлена у молюска абалона (*Haliotis sp.*) в гені ферменту, який сперматозоїди використовують для просвердлювання глікопротеїнового (що складається з вуглеводів та білків — *прим. ред.*) покриву яйцеклітини. Це можна пояснити постійним змаганням між ферментом і щораз складнішим покривом яйцеклітин. Найімовірніше, аналогічний ген так само швидко еволюціонує в інших організмів, зокрема в людини. Легка проникність зручна для сперматозоїдів, але є шкідливою для яйцеклітини, адже в цьому разі проскочити можуть одразу два сперматозоїди, а це порушить розвиток організму. Інший приклад швидко змінюваних генів (це вже ближче до людини) — гени білків плаценти. Сьогодні багато вчених з легкої руки Девіда Хейга вважають, що взаємозв'язки організму матері та плаценти, яка розвивається виключно під контролем генів, успадкованих ембріоном від батька, найкраще описує модель взаємовідносин паразита і хазяїна. Плацента намагається подолати опір материнського організму і накинути свої вимоги щодо вмісту цукру в крові та кров'яного тиску, які більше влаштовують ембріон, ніж матір (Haig D. 1993. Genetic conflicts in human pregnancy. *Quarterly Review of Biology* 68: 495–531). Докладніше ці взаємовідносини ми розглянемо у розділі, в якому йтиметься про хромосому 15.

А як же тоді пояснити залицяння? Класичним вважається приклад відрощування павичем хвоста задля зваблення самок, чи, точніше, потяг самок до довгих хвостів призвів до того, що у предків павича хвіст ставав чимраз довшим. Колега Райса Бретт Голланд (Brett Holland) запропонував інше пояснення. Хвіст павичів справді принаджував самок, однак він робився щораз довшим, бо самки ставали дедалі менш чутливими до залицяння самців. Самці вдаються до залицяння як до альтернативного способу примусу самки до спаровування, тоді як самки постійно підвищують поріг

чутливості до залицяння, щоб зберегти контроль над частотою і часом спарювання. Це може бути поясненням цікавого поведінкового феномена, виявленого у двох видів тарантулів (*Lycosa*). У самців одного виду на передніх лапках є жмутики щетинок, які вони використовують, залицяючись до самок. Павук розмахує перед самкою своїми лапками, спостерігаючи, чи призводить це до її збудження. В експерименті видалення жмутиків щетинок із лапок майже не впливало на їхній успіх чи невдачу у самок. Проте в іншого виду споріднених павуків, самці яких не мали щетинок на лапках, штучне додавання щетинок майже вдвічі підвищувало успіх самця у самки цього виду. Отже, коли щетинки у павуків відросли, самки припинили на них реагувати. Інакше кажучи, в процесі еволюції самок поступово розвивається їхня безчуттєвість, а не чутливість до залицяння самців. Поведінка залицяння розвивається у видів внаслідок антагонізму між генами самців, націленими на сексуальне закріпачення самок, і генами самок, зорієнтованими на опір такому закріпаченню (Holland B., Rice W. R. 1998. Chase-away sexual selection: antagonistic seduction versus resistance. *Evolution* 52: 1–7).

Райс і Голланд дійшли тривожного висновку: що складнішими і розвинутішими є соціальні відносини всередині виду, то більшою мірою поведінка особин перебуває під впливом генів статевого антагонізму, оскільки складні відносини між особинами протилежної статі створюють сприятливе середовище для розвитку конфлікту. Безперечно, найбільш складні та різноманітні соціальні відносини характерні для людей. Тож стає зрозумілим, чому в житті людей статеві стосунки створюють так багато проблем і чому чоловіки та жінки по-різному інтерпретують поняття «сексуальні домагання» і «нормальне статеве життя». Статеві стосунки розвиваються не з урахуванням того, що добре для чоловіка або жінки, а в контексті того, що вигідно їхнім хромосомам. Здібність зваблювати жінок вигідна хромосомі Y, а нечутливість до зваблення — хромосомі X.

Протиріччя між групами генів виявляються не лише у стосунках статей. Припустімо, що існує ген, який підвищує здібність людини брехати (може здатися, що приклад далекий від реальності, та, з огляду на попередній розділ, здатність швидко реагувати на події і знаходити правдоподібні пояснення й справді може залежати від роботи багатьох генів). Такий ген буде процвітати разом з його носіями — пройдисвітами та шахраями. Тепер уявімо, що на іншій хромосомі існує ген чи група генів, які вдосконалюють здатність розпізнавати брехню. Його носії досягнуть успіху, бо їх неможливо обдурити. Обидва гени почнуть стрімко еволюціонувати в популяції, підганяючи один одного, оскільки успіх одного гена означатиме поразку іншого через втрату змагального привілею у його носіїв. Антагонізм між генами не ослабне, навіть якщо обидва гени будуть представлені в одному геномі. Саме такі процеси Райс і Голланд назвали еволюцією інтерлокальних протиріч (Interlocus Contest Evolution, ICE). Найімовірніше, саме інтерлокальні протиріччя є підґрунтям стрімкого розвитку інтелекту у предків людини впродовж минулих трьох мільйонів років і до наших днів. Традиційно вважається і в усіх підручниках зазначається, що мозок наших предків розвивався для того, щоб створювати знаряддя праці та розпалювати багаття в савані. Погодьтеся, таке мотивування розвитку мозку вичерпало себе ще задовго до появи нашої цивілізації. Сучасні вчені дедалі більше повертаються до ідей макіавеллізму: великий мозок був потрібен для успішної гонитви озброєнь між тими, хто хотів підбити під себе інших, і тими, хто не хотів коритися. Райс і Голланд коментують це так: «Можливо, що феномен, який ми називаємо інтелектом, з'явився як побічний продукт конфлікту всередині геному між генами насильства і генами, що чинили опір насильству» (Rice W. R., Holland B. 1997. The enemies within: intergenomic conflict, interlocus contest evolution (ICE), and the intraspecific Red Queen. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 41: 1–10).

Філософ Макіавеллі (1469–1527) вважав, що заради зміцнення державної могутності не варто нехтувати ніякими засобами.

Даруйте, що я відволікся на інтелект і його генетику. Повернімося до проблем відносин між статями. Напевно, найбільш сенсаційним, суперечливим і палко обговорюваним було повідомлення Діна Хамера (Dean Hamer) в 1993 році про виявлений ним на хромосомі X ген, який впливає на статеву орієнтацію, або, як його одразу ж охрестили журналісти, ген гомосексуалізму (Hamer D. H. et al. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261: 321–327; Pillard R. C., Weinrich J. D. 1986. Evidence of familiar nature of male homosexuality. *Archive of General Psychiatry* 43: 808–812). Приблизно в той самий час, коли Хамер опублікував свою статтю, вийшло ще кілька статей, які вказували на те, що гомосексуалізм є вродженим явищем, а не результатом морального занепаду суспільства. Деякі з цих робіт були написані вченими, що самі мали нетрадиційну орієнтацію. Наприклад, Симон ЛеВей (Simon LeVay), який вивчав мозок та нервову систему в Інституті Солка (Salk Institute for Biological Studies — Інститут біологічних досліджень Солка, Сан-Дієго, США), прагнув схилити громадську думку до свого переконання, що гомосексуалістами народжуються. Вчені вважали, і в цьому була певна логіка, що суспільні упередження проти гомосексуалістів послабляться, якщо буде доведено, що їхній спосіб життя — це не вибір, а доля. Вони також припускали, що якщо батьки знатимуть про генетичну схильність до гомосексуалізму, то будуть менше перейматися, що їхні чада стануть на нетрадиційний шлях через естрадних кумирів-геїв. Якщо вродженої схильності немає, то цього не станеться. Справді, консервативна нетерпимість до гомосексуалістів похитнулася на Заході під впливом фактів про генетичне успадкування статевих уподобань. У *Daily Telegraph* від 29 липня 1998 року консервативна Леді Янг (Lady Young) писала: «Ми маємо з великою обережністю ставитися до визнання

свідоцтв про те, що «хтось був народжений гомосексуалістом», навіть не тому, що це неправда, а тому що це провокує борців за права гомосексуалістів».

Хоч би як були зацікавлені деякі вчені в тому чи іншому результаті, отримані дані були об'єктивними і неупередженими. Наразі немає сумнівів, що в схильності до гомосексуалізму спадковість відіграє суттєву роль. Наприклад, в одному дослідженні близнюків було показано, що у 54 чоловіків-гомосексуалістів у 12 випадках їхні різнояйцеві брати-близнюки так само були гомосексуалістами; тоді як серед 46 пар однояйцевих близнюків, де принаймні один із братів був гомосексуалістом, у 29 випадках другий брат був тієї самої орієнтації. І хоча на близнюків також впливають одні й ті самі сімейні та соціальні чинники, достовірне збільшення випадків гомосексуалізму в однояйцевих близнюків вказує на певну генетичну складову, що впливає на вибір статевих партнерів. Цей висновок підтверджують ще більше десятка публікацій (Bailey J. M., Pillard P. C. 1991. A genetic study of male sexual orientation. *Archives of General Psychiatry* 48: 1089–1096; Bailey J. M., Pillard R. C. 1995. Genetics of human sexual orientation. *Annual Review of Sex Research* 6: 126–150).

Заінтригований Дін Хамер вирішує встановити, які гени впливають на схильність до гомосексуалізму. Він зі своїми колегами опитує 110 сімей, де є бодай один гомосексуаліст, і виявляє доволі цікавий факт. Схоже, що чоловічий гомосексуалізм передається по материнській лінії. Виявилося, що у гомосексуалістів зазвичай не батько мав таку саму схильність, а брат матері.

Цей факт дав змогу припустити, що ген, відповідальний за схильність до гомосексуалізму, може перебувати на хромосомі X, бо лише ця хромосома у хлопчиків успадковується виключно від матері. Порівнюючи генетичні маркери на X-хромосомах у гомосексуалістів та в їхніх родичів із традиційною орієнтацією, Хамер швидко виявив залежний маркер *Xq28* на самому кінці довгого плеча хромосоми X. Цей маркер був наявний у 75%

чоловіків-гомосексуалістів і лише у 25% чоловіків з традиційною орієнтацією. Випадковість такого результату відкидається з імовірністю у 95%. Подальші дослідження вказали на певний зв'язок цього гена з нетрадиційною орієнтацією у жінок (Hamer D. H. et al. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261: 321–327).

Еволюційних біологів, як-от Роберта Трайверса (Robert Trivers), повідомлення про те, що такий ген може лежати на хромосомі X, змусило замислитись. На думку еволюціоністів, версія гена, що призводить до гомосексуалізму, мала б доволі швидко зникнути з популяції. Однак цей ген у сучасному світі зустрічається не так вже й рідко (за деякими даними, приблизно 4% чоловіків — гомосексуалісти і трохи менше — бісексуали). Гомосексуалісти не мають дітей, чи принаймні мають менше дітей, ніж чоловіки з традиційною орієнтацією, тож цей ген мав би давним-давно зникнути, якщо, звісно, він не ніс якоїсь компенсуючої корисної властивості. Трайверс припустив, що оскільки хромосома X удвічі частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, то будь-який ген на ній, що сприяє плодючості жінки, буде еволюційно закріплюватися, навіть якщо він удвічі скоротить плодючість чоловічої частини популяції. Наприклад, ген, виявлений Хамером, подовжує репродуктивний період жінки або, скажімо, впливає на розмір її грудей (це лише теоретичне припущення). Будь-яка з цих якостей вплине на плодючість жінки. Так, у середні віки великі груди могли свідчити про гарне здоров'я і принадити багатого нареченого. Діти, що народилися в таких сім'ях, не вмирали від голоду. Навіть якщо у цього гена був побічний ефект, який полягав у тому, що хтось із синів відчував потяг до чоловіків, ген міг стати популяції у пригоді, бо надавав великі переваги дочкам.

Отже, ми знову повертаємося до статевого антагонізму. Ще до того, як Хамер відкрив ген, у публікаціях повідомлялося про зв'язок гомосексуалізму зі статевим антагонізмом. Цілком можливо, що зв'язок між маркером *Xq28* і гомосексуалізмом хибний

чи принаймні не такий очевидний. Майкл Бейлі (Michael Bailey), який вивчав успадкування гомосексуалізму в поколіннях, не знайшов чіткої залежності в передаванні схильності до нього по материнській лінії. Кілька інших вчених повторили роботу Хамера і не знайшли чіткого зв'язку між маркером *Xq28* і гомосексуалізмом. Наразі видається ймовірним, що зв'язок, встановлений Хамером, був властивий лише тій сім'ї, яку він обстежив. Утім, сам Хамер був вельми обережний у своїх висновках і застерігав, що доки не буде виявлено сам ген, зарано робити будь-які висновки (Bailey J. M. et al. A family history study of male sexual orientation: no evidence for X-linked transmission. *Behaviour Genetics. in press*).

Стаття Бейлі, що на неї посилається автор цієї книжки як на таку, що готується до друку, побачила світ під зміненим заголовком: Bailey J. M. et al. 1999. A family history study of male sexual orientation using three independent samples. *Behaviour Genetics*. 29: 79–86. Бейлі опублікував ще багато статей, присвячених генетиці статевої орієнтації, однак у жодній із них він не спростовував гіпотези про те, що ці гени лежать на хромосомі X, але й не підтвердив цього. «Генетичні дослідження сімей з близнюками дають підставу вважати, що статева орієнтація перебуває під впливом генів, та наразі не виявлено жодного гена, для якого цей вплив був би підтверджений експериментально», — цитата з його статті, написаній у співавторстві (Mustanski B. S., Chivers M. L, Bailey J. M. 2002. A critical review of recent biological research on human sexual orientation. *Annu Rev Sex Res*. 13: 89–140).

Крім того, ситуація з теорією успадкування гомосексуалізму ускладнилася: з'явилося серйозне альтернативне пояснення цього явища. Стало відомо, що нетрадиційна сексуальна орієнтація корелює з черговістю народження дітей. Чоловік, що має хоча б одного старшого брата, із більшою ймовірністю стане гомосексуалістом, ніж чоловік, що має лише молодших братів або не має їх зовсім. Наявність старших або молодших сестер ніяк не впливає на цю закономірність. Закономірність виявилася доволі тривкою, з'ясувалося, що кожен старший брат збільшує ймовірність виникнення

схильності до гомосексуалізму в молодшого брата на третину. (У буденному розумінні це не так вже й багато. Якщо «нормальний» рівень гомосексуалізму взяти за 3%, то зростання ймовірності виявлення гомосексуалізму до 4% і буде збільшенням на третину.) Про виявлення цієї закономірності повідомляли в Англії, Голландії, Канаді та Сполучених Штатах Америки, де проводилися спостереження за різними соціальними групами людей (Blanchard R. 1997. Birth order and sibling sex ratio in homosexual versus heterosexual males and females. *Annual Review of Sex Research* 8: 27–67).

Багатьом ця ідея черговості гомосексуалізму може видатися квазіфрейдистською теорією: щось у відносинах в родинах, де є старші брати, може сприяти розвитку гомосексуальних схильностей. Однак зазвичай фрейдистське тлумачення явища виявляється хибним. (У давньому уявленні Фрейда про те, що гомосексуалізм розвивається в родинах, де є вольова матір та відсторонений батько, найімовірніше, переплутані наслідок і причина. Жоновидий юнак в родині шокує батька і викликає природну занепокоєність у матері.) Пояснення цього феномена, швидше за все, лежить у сфері виявлення статевого антагонізму.

Пояснюючи це явище, варто звернути увагу на той факт, що черговість народження жодним чином не впливає на гомосексуальні нахили у дівчат. Наявність старших сестер також ніяк не позначається на схильності юнака до гомосексуалізму. Щось важливе відбувається в утробі матері, що розвиває у молодших братів цю схильність. Найбільш переконливо це явище пов'язують із трьома генами на хромосомі Y, які кодують мембранні клітинні білки — H-Y антигени. Ці білки не мають жодного впливу на розвиток первинних і вторинних статевих ознак, які цілковито перебувають під контролем тестостерону і антимюллерівого гормона. Значення цих білків лише тепер починають розшифровувати.

Ці білки назвали антигенами через те, що вони викликають імунну відповідь у матері під час виношування плода. Цілком очікувано, що імунна відповідь буде щораз сильнішою з новою

вагітністю сином (жіночі ембріони не виробляють ці білки, бо в них немає хромосоми Y, де ці гени знаходяться). Рей Бленчард (Ray Blanchard), один із дослідників, які вивчали ефект впливу черговості народження на гомосексуалізм, припустив, що справжнє призначення білків H-Y полягає в тому, щоб запустити певні біохімічні реакції в тканинах, зокрема у головному мозку. Пізніше були отримані підтвердження такої дії білків у дослідах на мишах. Так, сильний імунний ефект з боку матері може призвести до нейтралізації цих білків у тілі ембріона, що, зі свого боку, може завадити правильному дозріванню мозку майбутнього чоловіка, хоча статеві органи розвиватимуться нормально. В експериментах мишенят імунізували сироваткою проти білків H-Y, як наслідок дорослі миші-самці не виявляли жодного інтересу до самок на відміну від контрольних самців. На жаль, наразі невідомо, як і на що впливають ці білки. Схожі результати були отримані в дослідах з мухами дрозофілами. Самці мух демонстрували поведінку самок, якщо у них у геномі в певний момент запускалася експресія гена, названого трансформером (Blanchard R., Klassen P. 1997. H-Y antigen and homosexuality in men. *Journal of Theoretical Biology* 185: 373–378; Arthur B. I. et al. 1998. Sexual behaviour in Drosophila is irreversibly programmed during a critical period. *Current Biology* 8: 1187–1190).

Люди — це не миші і не дрозофіли. Є багато свідчень на користь того, що статева диференціація мозку триває після народження. Тому твердження, що за своєю ментальністю гомосексуальний чоловік точно відповідає жінці, є хибним. Статеві гормони мають потужний вплив на розвиток мозку за чоловічим типом. Однак це не виключає можливості, що за відсутності впливу певних гормонів на ранніх етапах розвитку відбуваються певні зміни, які можуть спричинити потяг до особин своєї статі.

Білл Гамільтон (Bill Hamilton), який першим висловив ідею про статевий антагонізм, прекрасно розумів, як це змінить наші уявлення про ген. «Час зрозуміти, — пише він, — що геном — це не

монолітний банк даних з меткими службовцями, підпорядкованими одній меті — підтримувати в нас життя і сприяти появі дітей, — як я сам досі вважав. Зараз геном мені все більше нагадує парламент, де в непримиренній боротьбі стикаються егоїстичні фракції». Від нового погляду на геном Гамільтон переходить до переосмислення того, що таке розум: «Моя самосвідомість і моє неподільне єство припинили бути такими, якими я їх собі уявляв, і я не соромлюся сказати, що мені шкода себе. Я лише посол у цьому світі, найнятий на службу слабкою коаліцією. Я лише виконавець суперечливих наказів нестерпних правителів пошматованої чварами імперії. Вже в тому, що я пишу ці слова, або навіть у моїй спроможності написати ці слова звучить претензія на існування мене як чогось цілого, хоча я знаю, що всередині мене цієї цілісності немає. Я становлю собою складну суміш чоловічих та жіночих сил природи, моїх батьків і предків, численних сегментів хромосом, які об'єдналися у ворогуючі угруповання за мільйони років до того, як перші кельти та саксонці з поеми Гаусмана *A Shropshire Lad* («Шропширський хлопець») з'явилися на річці Северн» (Hamilton W. D. 1995. *Narrow roads of gene land*. Vol. 1. W. H. Freeman, Basingstoke).

Уявлення про гени, які вступають у конфлікти один з одним, і про геноми як про поле битви між генами дитинства і генами батьківства, або між чоловічими і жіночими генами — це нова концепція, про яку наразі небагато відомо широкому загалу. Однак ця концепція вже встигла похитнути філософські основи біології.

Хромосома 8

ЕГОЇЗМ

Вас не дратують інструкції з експлуатації побутових приладів? Як на мене, то просто жах якийсь. Здається, що в них завжди бракує саме тієї інформації, яка вам потрібна. Численні посилання ганяють вас інструкцією туди-сюди від першої сторінки до останньої і назад. Зрештою ви розумієте, що під час перекладу з китайської кілька сторінок було пропущено. Добре ще, що видавці не вставили в текст пару розділів із Шиллера або інструкцію, як правильно осідлати коня, чи детальний опис машинки, яка годиться лише для копіювання власного опису. А якщо розділи інструкції до приладу переплутані, а на більшості сторінок замість тексту трапляються плями і карлючки, ваші нерви не витримують, і ви надсилаєте сердиту скаргу до товариства захисту прав споживачів. Не гарячкуйте. Клітини вашого організму лише те й роблять, що читають такі інструкції. Наприклад, ген ретинобластоми розбито на 27 невеликих частин, розділених 26 довжелезними беззмістовними локусами ДНК.

Матінка-Природа дещо перемудрувала з будовою генів, зробивши їх складнішими, ніж вони могли б бути. Кожен ген розбитий на кілька або безліч «абзаців» — так званих екзонів, між якими простягаються довгі клапті беззмістовної ДНК, які називають інтронами, — нескінченні повтори якоїсь «фрази», що ніколи не стає білком. Утім, деякі інтрони містять у собі справжні гени, але ці гени ніяк не пов'язані з тим геном, всередині якого вони

знаходяться, та й взагалі не пов'язані з цілями і потребами цього організму.

Причиною такого неподобства було те, що геном — це книга, яка пише сама себе упродовж мільярдів років, як письменник працює над чернеткою, додаючи і видаляючи фрагменти раніше написаного тексту. Однак у цієї живої книги є ще свої унікальні особливості. Зокрема, геном — це улюблене місце проживання генетичних паразитів. Аналогія може видатися неприродною, та уявіть собі письменника, який щоранку сідає за комп'ютер, щоб продовжити складати текст роману, і бачить на екрані абзаци, які немов вискакують зі своїх рядків, благаючи скопіювати їх. Ті, що більш наполегливі, домагаються свого. І ось в тексті з'являється ще п'ять копій фрагментів, які не мають до основної теми жодного стосунку. Текст роману в цьому разі нікуди не дівається, лише розпухає від настирливих і нахабних паразитичних абзаців, які процвітають завдяки поступливості письменника.

Після виникнення інтернету та електронної пошти з'явилися ще точніші аналоги паразитичних генів — комп'ютерні віруси в широкому сенсі. Наприклад, якщо я надішлю повідомлення електронною поштою: «Будьте обережні. В інтернеті з'явився новий небезпечний вірус, що поширюється через пошту з прикріпленим файлом *marmalade*. Якщо ви відкриєте цей файл, то всю інформацію із жорсткого диску буде видалено. Розішліть цей лист поштою своїм друзям, щоб попередити їх». Насправді ніякого вірусу з ім'ям *marmalade* не існує. Однак мій тривожний лист змусить одержувача скопіювати його і надіслати друзям. Відтак мій лист — це і є вірус, який сам себе копіює (приклад наведено зі статті Susan Blackmore. 1997. The power of the meme meme. *Skeptic* 5, № 2, p. 45).

Досі у цій книжці ми розглядали гени, які виконували в геномі певну функцію. Нагадаю, ген — це послідовність ДНК, в якій записаний рецепт одного білка. Однак 97% ДНК нашого геному взагалі не містить жодних генів. Увесь цей величезний простір

населяють «істоти», так звані псевдогени, ретропсевдогени, сателіти, мінісателіти, транспозони і ретротранспозони, одно слово, «марна ДНК», або ще точніший термін — «егоїстична ДНК». Деякі представники цієї братії справді є генами, однак здебільшого ці локуси ДНК ніколи не транслюються в якісь білки. Егоїзм тематично пов'язаний зі статевим антагонізмом, який ми розглянули в попередньому розділі, тож цей розділ присвятимо егоїстичним генам.

Сказати правду, я зарезервував цю тему для хромосоми 8 лише тому, що не знайшов на ній нічого вартого уваги як для цієї книжки. Це не означає, що на хромосомі 8 зібралися вкрай нудні гени або що їх там взагалі мало. Насправді гени цієї хромосоми ще й досі недостатньо вивчені і роль багатьох із них незрозуміла. Принаймні мені не потрапляла на очі жодна цікава публікація, яка привернула б мою увагу. (Можливо, через те що ця хромосома не є найдовшою чи найкоротшою, дослідники мало зважали на неї.) Марна ДНК становить більшу частину не лише цієї, а й усіх інших хромосом. Попри те що ми називаємо цю ДНК марною, саме для неї вперше знайшлося практичне застосування у криміналістиці для встановлення особи за допомогою генетичного аналізу.

Гени містять у собі прописи білків, але не всі білки, прописи яких є в геномі, потрібні та бажані в організмі. Найчастіше в нашому геномі зустрічається ген, який кодує білок зворотної транскриптази. В організмі людини для цього білка ніякої роботи немає. Якби з геному якоїсь людини «вирізали» всі копії гена зворотної транскриптази, здоров'я, довголіття і благополуччя людини від цього абсолютно не постраждали б, радше навпаки. Зворотна транскриптаза потрібна лише одній групі паразитів — ретровірусам. Це необхідний елемент життєвого циклу вірусу СНІДу, без якого він не мав би змоги заражати і вбивати людей. Для клітин людини цей білок не має жодної користі, він несе лише додаткову загрозу. Водночас це звичайний ген у нашому геномі. Налічується

кілька сотень, а можливо, навіть кілька тисяч копій цього гена в усьому геномі людини. Відкриття, яке має насторожити нас не менше, ніж факт, що половина ліків, які продаються в аптеках, — підробки. Чому так сталося?

Все пояснює функція білка зворотної транскриптази. Цей фермент прикріплюється до РНК, копіює її назад у ДНК і вбудовує отриманий фрагмент ДНК у геном. Це зворотний квиток для генів, які залишили геном. За допомогою зворотної транскриптази вірус СНІДу вбудовує свій геном у хромосому людини — найкращий спосіб сховатися і копіюватися разом із хромосомою без зайвих зусиль. Велика кількість генів зворотної транскриптази — це тіла вірусів, що вилаштувалися колись давно чи нещодавно в геном людини і залишилися тут навіки, а можливо, на якийсь час. Кілька тисяч таких інертних вірусних частинок налічується в усіх хромосомах людини. Загалом людські ендогенні ретровіруси (human endogenous retroviruses, Hervs) становлять 1,3% довжини всього геному. Може здатися, що це не так вже й багато, та варто згадати, що всі рідні гени людини становлять лише 3% довжини геному. Якщо думка про те, що вашою найближчою родичкою є мавпа, принижує вашу гідність, то замисліться ще над одним, більш імовірним припущенням, а саме: ми всі походимо від вірусів.

Та що роблять усі ці віруси в нашому геномі? Насправді більшість із них вже не можна назвати вірусами. Вони втратили багато своїх генів, у деяких випадках зосталася сама лише зворотна транскриптаза. На якомусь етапі активний паразит припинив свій небезпечний бізнес зараження оточуючих людей за допомогою слини або під час статевого акту, а натомість влаштувався безквитковим пасажиром у хромосомі та передається вже не від людини до людини, а з покоління в покоління. Генетичний паразит у чистому вигляді. У цьому разі деякі колишні віруси, так звані ретротранспозони, й надалі копіюють себе, розплоджуючись усередині геному в неймовірних кількостях.

Найвідомішою із них є послідовність ДНК, яка сама себе копіює і яку називають $LINE_{-1}$. Це «абзац» ДНК довжиною від 1000 до 6000 «букв», ближче до середини якого знаходиться пропис зворотної транскриптази. Послідовність $LINE_{-1}$ не лише часто зустрічається в геномі — налічується понад 100 тисяч копій, — а ще й схильна до утворення колоній. У деяких місцях на хромосомах цей «абзац» тексту повторюється безліч разів, утворюючи довгий ланцюг. $LINE_{-1}$ займає своїми копіями 14,6% геному, тобто ця послідовність зустрічається приблизно вп'ятеро частіше, ніж нормальні гени людини. До того ж пандемія $LINE_{-1}$ триває. Вся послідовність $LINE_{-1}$ може транскрибуватися з хромосоми, синтезувати власний білок у зворотну транскриптазу, яка знову перетворює РНК $LINE_{-1}$ на ДНК і вбудовує нову копію будь-де в геномі. Ось чому в геномі так багато копій $LINE_{-1}$. Огидно, чи не так? Наш геном сповнений генів, які тільки те й роблять, що успішно копіюють себе. «У блохи є менша блоха, яка живе на ній, а ту кусає ще менша блоха, і так без кінця-краю». Послідовність $LINE_{-1}$ у цьому плані не виняток. На ній вдало паразитує інший, дрібніший, але ще успішніший паразит — ретротранспозон Alu. Цей ретротранспозон давно закинув кудись свою зворотну транскриптазу (а навіщо вона йому, коли навколо так багато $LINE_{-1}$), скоротивши своє тільце всього до 180–280 «букв». Попри те що в тексті Alu не записана структура ніяких білків, він успішно транскрибується і використовує чужі зворотні транскриптази для повернення своїх копій у геном. Разом у геномі людини більше 2 мільйонів копій Alu, якими заповнено 10% геному людини (Kazazian H. H., Moran J. V. 1998. The impact of L_1 retrotransposones on the human genome. *Nature Genetics* 19: 19–24).

Послідовність нуклеотидів в Alu дуже нагадує один справжній ген — ген білка, який входить до складу рибосоми, — органели, що виконує синтез білків відповідно до коду, записаного в РНК. Чи випадковою є така схожість, наразі невідомо. Характерною особливістю цього гена є наявність так званого внутрішнього

промотора — специфічної послідовності ДНК, яка для білків, що виконують зчитування генів із хромосом, стає написом-закликом: «ПРОЧИТАЙ МЕНЕ». Зазвичай промотори знаходяться перед початком гена, проте в цьому разі команда на читання гена об'єднана із самим геном, що пояснює таку високу частоту його копіювання. Alu, найімовірніше, є псевдогеном. Здебільшого псевдогени — це залишки генів, які внаслідок мутацій втратили свої функції, але завдяки властивості копіюватися зависли на межі існування та зникнення. Вони залишаються баластом в геномі, продовжуючи накопичувати мутації. Зрештою, вони вже зовсім не нагадують гени, з яких виникли. Наприклад, один псевдоген повторюється у геномі 14 разів на 11 хромосомах. Колись це були 14 копій одного, ймовірно, важливого гена, який втратив своє значення в процесі еволюції. Мутації в «мовчазних» генах почали стрімко накопичуватися, бо не призводили до жодних позитивних чи негативних наслідків для організму. В результаті в геномі з'явилося 14 привидів, які віддалено нагадували гени. Це не єдиний приклад, та що цікаво, саме ці 14 генів були також виявлені в геномах мавп. Принаймні три копії цього гена вже не функціонували, коли примати розділилися на мавп Старого і Нового Світу. Вчені гадають, що ці гени втратили свої функції та залишаються баластом упродовж ось уже близько 35 мільйонів років (Casane D. et al. 1997. Mutation pattern variation among regions of the primate genome. *Journal of Molecular Evolution* 45: 216–226).

Мільйони копій Alu накопичилися в нашому геномі відносно нещодавно. Ця послідовність відома лише у приматів. Розрізняють п'ять підтипів Alu, та й то один підтип з'явився вже після того, як наші предки відділилися від предків шимпанзе, тобто впродовж останніх п'яти мільйонів років. У інших тварин є свої внутрішні генетичні паразити. Так, у геномі мишей було виявлено багато копій іншої послідовності, яку назвали B_1.

Послідовності $LINE_{-1}$ і Alu були відкриті та підраховані нещодавно, і це шокувало вчених. Виявляється, наш геном — це

великий смітник. Він нагадує комп'ютер, заражений різноманітними вірусами, здатними лише до самокопіювання, які заполонили весь жорсткий диск. Близько 35% геному — це егоїстичні псевдогени. Щоразу, коли клітина копіює хромосоми перед поділом, вона витрачає 35% енергії намарно. В нашому геномі вже давно час навести порядок.

Ніхто не очікував на такі результати. Коли вчені ще тільки наближалися до геному як до святині, ніхто не міг собі уявити, що основними його мешканцями будуть неконтрольовані та егоїстичні псевдогени. Хоча варто було це передбачити, бо всі попередні рівні життя так само кишіли паразитами: черв'яки в кишечнику, бактерії у крові та віруси у клітинах. То чому б у геномі не розплодитися ретротранспозонам? Крім того, із середини 70-х років минулого століття з-поміж біологів-еволюціоністів з'явилося й утверджується уявлення про те, що в основі природного добору лежить не так змагання між видами, чи підвидами, чи окремими особинами, як змагання між генами, які використовують організми або їхні спільноти як тимчасових «бойових слонів» для боротьби з іншими генами. Саме тому, замість того щоб насолоджуватися власним життям, усі живі організми витрачають всю свою енергію і ризикують життям задля того, щоб народити і виростити своє потомство. І всі живі організми влаштовані так, що надто швидко старіють і вмирають після проходження репродуктивного періоду життя, а у випадку з тихоокеанським лососем — вмирають одночасно з появою свого потомства. Це переходить межі здорового глузду, якщо поглянути на життя очима егоїста, однак у цьому є величезний сенс для егоїстичних генів, що керують нами зсередини як своїми гоночними машинами, аби перемогти у змаганні та залишити якомога більше копій самих себе. Для генів неважливо, якою буде тривалість життя окремої особини. Їм важливо, щоб ця особина залишила по собі якомога більше нащадків у наступному поколінні. Якщо гени «егоїстичні», а наші тіла — це лише їхні «машини» (спірна термінологія, запозичена в Річарда Докінза

(Richard Dawkins), то чи варто дивуватися, що деякі гени знайшли спосіб розплоджуватися, не відчуваючи жодних зобов'язань перед організмом. Немає також нічого дивного в тому, що геном, як і організми, сам виявився полем битви та еволюційного суперництва між генами. Починаючи із 70-х років минулого століття еволюційна біологія стала наукою не про тварин, а про гени.

У 1980 році двоє вчених вперше спробували пояснити наявність у геномі величезних локусів ДНК, які не кодують білки, тим, що ці локуси заповнені егоїстичними генетичними елементами, котрі лише те й роблять, що копіюють самих себе. «Пошук інших пояснень, — пишуть вони, — зайвий привід поворушити мозком, та все намарно, бо жодних результатів це не дасть». За таке зухвале завбачення вони були висміяні науковим світом. У середовищі тодішніх генетиків усе ще переважало переконання, що якщо вже в геномі людини щось є, то воно має бути наповнене певним значенням для людини, а не для самого себе. Гени поставали в уяві лише як прописи білків. Смішно було думати, що вони мають на меті якісь свої далекосяжні плани. Однак припущення щодо егоїстичної природи генів невдовзі було блискуче доведене. Хоча гени не можуть мислити і планувати, ті з них, які відзначаються егоїстичним характером, просто копіюють і подовжують себе, тоді як всі решта швидко сходять зі сцени (Doolittle W. F., Sapienza C. 1980. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature* 284: 601–603; Orgel I. E., Crick F. H. C. 1980. Selfish DNA: the ultimate parasite. *Nature* 284: 604–607).

Сегменти егоїстичної ДНК — це не лише безквиткові пасажири, чия присутність подовжує хромосоми, призводячи до великих витрат енергії під час їх копіювання. Ці сегменти ще й порушують цілісність генів. Егоїстичні сегменти мають звичку перестрибувати з місця на місце чи вбудовувати свої копії будь-де на хромосомах, тож іноді стається так, що вони з'являються всередині діючого гена, розриваючи його на шматки, а потім перескакують у нове місце, знову зшиваючи ген у попередньому місці. Саме таку

поведінку транспозонів уперше описала в 1940 році блискучий вчений-генетик Барбара Макклінток (Barbara McClintock), яку науковий світ тривалий час ігнорував і не помічав. (Зрештою за свої відкриття вона була удостоєна в 1983 році Нобелівської премії.) Своє відкриття вона зробила, спостерігаючи за змінами кольору зерен кукурудзи в качанах — ознака, безумовно, успадкована, але така, що передається з порушеннями закону Менделя, а це можна було пояснити лише оборотною мутацією в гені, який визначає колір зерен (McClintock B. 1951. Chromosome organization and genetic expression. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 16: 13–47).

У геномі людини ретротранспозони $LINE_1$ і Alu також викликають мутації, «приземляючись» у середині генів. Вони, наприклад, розриваючи на частини ген фактора згортання крові, викликають гемофілію. Однак через незрозумілі наразі причини наш геном меншою мірою страждає від транспозонів, аніж геноми інших організмів. У середньому лише 1 із 700 мутацій у людини викликають «стрибаючі гени», тоді як у мишей близько 10% мутацій пов'язано з активністю транспозонів. Потенційна небезпека транспозонів була продемонстрована в 1950-х роках в експериментах на мухах дрозофілах. Дрозофіли — улюблений об'єкт для генетичних досліджень. Для чистоти експериментів зазвичай використовують мушок одного виду, *Drosophila melanogaster*, яких розводили в лабораторіях усього світу. Звичайна річ, дрібні, ледь помітні мушки часто втікають з лабораторій і схрещуються з аборигенними видами. Один із споріднених видів цих мух, *Drosophila willistoni*, несе у своєму геномі активний транспозон, який називають P-елементом. Так, у 50-х роках минулого століття десь у Південній Америці ймовірно внаслідок кровозмішення P-елемент із *Drosophila willistoni* перестрибнув у *Drosophila melanogaster*. (Одна із загроз, яку несуть у собі так звані ксенотрансплантанти — органи свині чи бабуїнів, які використовуються для лікування людей, — полягає в тому, що з цими органами в геном людини

можуть потрапити чужорідні транспозони, так, як це сталося з Р-елементом у мух дрозофіл.) Відтоді Р-елемент поширився серед мух дрозофіл як степова пожежа. Наразі цей транспозон можна виявити практично у будь-якої дикої плодової мухи, хоча це вже не та форма, яка вперше була зареєстрована в 1950-х роках. Р-елемент відзначався здібністю вбудовуватися в гени та інактивувати їх. Згодом у цих мух спрацювали якісь механізми придушення транспозона, і його копії застигли в геномі довічними безквитковими пасажирами.

У геномі людини такі активні руйнівники генів, як Р-елемент, наразі не зареєстровані. Схожий транспозон з ім'ям «спляча красуня» було виявлено в лососі. Коли в лабораторних умовах його ввели в культуру клітин людини, він виявив надзвичайну здібність і почав «скакати» по хромосомах, руйнуючи гени, що зустрічалися йому на шляху. Вочевидь, щось схоже колись сталося і з транспозоном Alu, який був занесений в геном предків людини. Перенесення стрибаючих генів від виду до виду спочатку викликає їх бурхливу експансію, аж поки геном не виробить механізми придушення транспозона, після чого його малоактивні чи інактивовані копії назавжди залишаються «вшитими» в геном. Той факт, що гени людини наразі не надто страждають через активність транспозонів, свідчить про те, що остання інвазія відбулася досить давно, і геном уже впорався з нею.

У цьому розумінні, як і в багатьох інших, нам дуже пощастило на відміну від мух дрозофіл. Механізм придушення транспозонів у нас однаковий. Згідно з останньою теорією, цей механізм полягає в метилюванні цитозину. Цитозин, як ви пам'ятаєте, це «буква» С в генетичному алфавіті. Метилювання, або, інакше кажучи, додавання до цитозину метильної групи з атома вуглецю і трьох атомів водню, перешкоджає зчитуванню інформації з генів. Більшість генів у геномі, а також їхні промотори (структури на початку генів, які запускають їхнє зчитування) перебувають у заблокованому стані. Загальновизнано, що метилювання у клітинах

використовується для відключення генів, які не потрібні в цій тканині. Ось чому мозок відрізняється від печінки, а печінка від шкіри тощо. Однак нещодавно дістала підтвердження альтернативна теорія призначення метилювання ДНК, згідно з якою цей процес важливий не так для диференціації тканин, як для придушення транспозонів та інших паразитів усередині гена. Справді, ДНК ретротранспозонів Alu і $LINE_{-1}$ найбільш метильована в геномі. На ранніх стадіях розвитку ембріона в клітинах майже відсутня метильована ДНК і всі гени активні. В цей час спеціальні білки проходять з інспекцією уздовж усіх хромосом, розпізнають і метилюють гени вірусів і транспозонів. Найперше, що відбувається в ракових клітинах, — це деметилювання ДНК. В результаті всі генетичні паразити вивільняються і швидко зростають кількісно. Саме внаслідок їхньої активності в ракових клітинах стрімко накопичуються мутації, до невпізнання змінюючи клітини. Метилювання — це перший кордон, який вибудовує клітина проти проникнення в неї генетичних паразитів (Yoder J. A. et al. 1997. Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites. *Trends in Genetics* 13: 335–340).

Генетичні паразити надзвичайно різноманітні за розмірами і поведінкою. $LINE_{-1}$ складається приблизно із 1400 «букв», Alu містить щонайменше 180 «букв», але є ще дрібніші елементи, здатні копіювати себе в довгі повторювані послідовності. Їх навіть складно назвати паразитами. Вони не можуть стрибати по геному, руйнуючи гени, а існують лише завдяки тому, що вміють шляхом обману копіювати себе. Саме ці короткі послідовності ДНК, що чергуються, знайшли застосування у криміналістиці. Познайомтеся з «гіперваріабельним мінісателітом». Ці послідовності не обділили своєю увагою жодну хромосому і створили понад тисячі колоній по всьому геному. І в усіх випадках ця ділянка хромосоми становить собою велику кількість повторів одного «слова» завдовжки приблизно у 20 «букв». Саме «слово» може змінюватися в різних місцях хромосоми і в різних людей, та найчастіше воно

представлене такою послідовністю нуклеотидів: GGGCAGGAXG (де X — будь-який нуклеотид). Цікаво, що ця послідовність дуже нагадує аналогічний генетичний елемент у геномах мікроорганізмів, де він править за точку ініціації процесу обміну генами між бактеріями одного виду. Є дані, що і в геномі людини ці послідовності залучені до обміну генами між хромосомами. Для відповідних білків ця послідовність відіграє роль транспаранта «ЗАМІНИ МЕНЕ».

Приблизно так виглядає мінісателіт:

GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG -
GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-
GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG-GGGCAGGATG

В цьому випадку ми маємо 10 повторів одного «слова». В інших місцях на хромосомах (а таких місць тисячі) може бути від 5 до 50 повторів. Дотримуючись інструкцій, клітина береться до обміну між аналогічними послідовностями мінісателітів на одній або на різних хромосомах. У цьому разі обмін відбувається випадковим чином, в результаті чого в одному місці кількість повторів зменшується, а в іншому — збільшується. Такі обміни відбуваються доволі часто, аби гарантувати, що в кожної людини утворюється абсолютно унікальне чергування мінісателітів у хромосомах. Разом з тим цей процес не такий швидкий, щоб не можна було помітити очевидну схожість між батьками та дітьми. Порівняння повторів у тисячах серій мінісателітів дає змогу достовірно встановити родинні зв'язки й ідентифікувати людину за біологічними зразками.

Мінісателіти вперше були виявлені зовсім випадково Алеком Джеффрі (Alec Jeffreys) і його помічницею Вікі Вілсон (Vicky Wilson) у 1984 році. Вони вивчали еволюцію генів, порівнюючи між собою гени людського м'язового білка міоглобіну та аналогічного білка тюленів, і раптом в середині гена виявили серію повторюваних послідовностей ДНК. «Слова» в усіх мінісателітах

майже однакові, а кількість повторів різна, тож вони виявилися зручними елементами для виявлення їх у геномі та підрахунку розбіжностей між індивідами. З'ясувалося, що кількість повторів в одному й тому самому місці на хромосомі є такою мінливою, що мінісателіти можуть правити за генетичні «відбитки пальців». Смужки мінісателітів на генетичній мапі хромосоми виглядають як штрих-код на товарах у супермаркеті. Джеффрі одразу ж усвідомив значущість свого відкриття. Забувши про ген міоглобіну, який був темою його досліджень, він розробляє різні методи застосування мінісателітів на практиці. Створенням бази даних мінісателітів першими зацікавилися імміграційні служби. Вони вирішили, що за допомогою біологічних тестів можна визначати, чи є в людини, яка подала заяву на отримання туристичної візи для поїздки в якусь із країн, близькі родичі, котрі вже раніше потрапили до цієї країни та оселилися там. Генетична ідентифікація на практиці показала всю свою силу. Та найбільш широкого застосування цей метод набув у криміналістиці, про що йтиметься далі (Jeffreys A. J. et al. 1985. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 314: 67–73).

Другого серпня 1986 року неподалік села Нарборо (Narborough) в англійському графстві Лестершир (Leicestershir) у тернових заростях було виявлено тіло п'ятнадцятирічної школярки. Даун Ешуорс (Dawn Ashworth) було зґвалтовано і вбито. Тижнем пізніше поліція заарештувала молодого вантажника з місцевого госпіталю Річарда Бакланда (Richard Buckland), якому було висунуто обвинувачення. На цьому можна було б поставити крапку. Бакланд, звинувачений у зґвалтуванні та вбивстві, вже був на шляху до в'язниці. Однак поліції не давав спокою інший випадок зґвалтування і вбивства п'ятнадцятирічної школярки, Лінди Манн (Lynda Mann), що стався тут-таки у Нарборо трьома роками раніше. Її тіло кинули посеред поля, і багато вказувало на те, що обидва зґвалтування скоїла одна й та сама людина. Проте Бакланд відмовлявся визнавати, що скоїв це вбивство.

Про новий метод Алека Джеффрі поліцейські дізналися із газет. Джеффрі працював у Лестерширі лише за десять миль від Нарборо. Поліцейські звернулися до Джеффрі з проханням допомогти встановити вбивцю Лінди Манн. Він вирішив спробувати. Поліцейські надали вченому зразки сперми з обох місць злочину, а також зразок крові Бакланда.

Отримати та проаналізувати ДНК було не так вже й легко, однак за тиждень роботу було завершено. Справді, два зразки сперми були ідентичними, але вони не збігалися зі зразком крові. ДНК із крові Бакланда містила зовсім інші послідовності мінісателітів. Тож Бакланд не міг бути вбивцею.

Поліція Лестершира вважала, що, певно, Джеффрі припустився у своїх методах якоїсь помилки — результат здавався абсолютно абсурдним. Джеффрі повторив тест. Незалежну експертизу провели в лабораторії Міністерства внутрішніх справ Великої Британії. Результати збіглися. Поліції нічого не залишалося, як закрити справу стосовно Річарда Бакланда. Вперше в історії криміналістики невинуватість людини було доведено завдяки її геному.

Сумніви у поліції все ще залишалися, адже Бакланд визнав себе винним у вбивстві другої школярки. Однак пізніше поліцейські переконалися, що генетика надає найдосконаліші методи як для виявлення злочинця, так і для зняття безпідставних звинувачень і самообмов. Через п'ять місяців після вбивства Ешуорс поліція взяла аналізи крові у 5500 жителів Нарборо і навколишніх селищ для проведення генетичного тестування. Жоден зі зразків не збігся зі зразками ДНК з місць злочинів.

Однак шила в мішку не сховаєш. Якось робітник пекарні на ім'я Ян Келлі (Ian Kelly) розповів своїм друзям, що здавав аналіз крові, хоча й не проживав у цьому селі. Його вмовив це зробити інший робітник пекарні з Нарборо — Колін Пітчфорк (Colin Pitchfork). Пітчфорк жалівся Келлі, що поліція має на нього зуб і хоче посадити без будь-яких причин. Щойно колеги Келлі повідомили про це в поліцію, Пітчфорка було заарештовано і невдовзі він зізнався

в обох убивствах. Цього разу його зізнання підтвердив і генетичний тест. Мінісателіти в ДНК із крові Пітчфорка точно збіглися зі зразками, взятими з місць злочину. 23 січня 1988 року Пітчфорка було засуджено до довічного ув'язнення.

Генетичний фінгерпринтінг (від *fingerprinting*, що перекладається як «відбиток пальців») одразу ж став найбільш затребуваним і надійним методом сучасної криміналістики. Справа Пітчфорка переконливо продемонструвала можливості методу і задала тон у криміналістиці на десятиріччя вперед. Це метод, який чітко і переконливо може довести невинуватість людини, попри безліч свідчень і доказів, що вказують на її провину. І лише сама згадка про цей метод змушує злочинців зізнатися у своїх злочинах, бо вони добре знають, що генетичний фінгерпринтінг — це надійний і точний метод. За вмілого використання для достовірного встановлення особи людини достатньо мізерної кількості біологічного матеріалу: виділень із носа, слини, фрагментів волосся і кісток, які протягом десятиріч пролежали в землі.

Після справи Пітчфорка генетичний фінгерпринтінг став одним із найпоширеніших методів криміналістики. Так, у Великій Британії лише за 1998 рік на судову експертизу було направлено 320 тисяч проб ДНК, що дало змогу встановити провину 28 тисяч злочинців, і вдвічі більше людей було виправдано завдяки цьому методу. Відтоді техніку було вдосконалено. Сьогодні порівняння проводять за єдиною, найбільш мінливою серією мінісателітів. Спростити генетичний фінгерпринтінг дали змогу методи ампліфікації ДНК. Тепер мінісателіти, або навіть мікросателіти, справді виглядають як штрих-код на смужках агару. Аби досягти більшої точності, аналізу піддається не лише довжина мінісателіта, а й послідовність «букв» у ньому. Втім, є багато прикладів упередженого ставлення до цього методу в суді, які дискредитують його, і це не дивно, якщо вже юристи беруться за справу. (Здебільшого, коли на основі генетичного фінгерпринтінгу в суді приймалися помилкові рішення, причиною був не сам метод, а людське невміння

оперувати статистичними даними. Суд присяжних швидше залишить результати генетичного тесту без уваги, якщо їм сказати, що помилка методу становить 0,1%. І навпаки, присяжних легше буде переконати в достовірності результатів, якщо вони знатимуть, що метод дає змогу чітко ідентифікувати одну людину із тисячі. Одна й та сама інформація, проте ефект різний.) (Reilly P. R., Page D. C. 1998. We're off to see the genome. *Nature Genetics* 20: 15–17.)

Генетичний фінгерпринтінг спричинив революцію не лише в криміналістиці, а й в інших галузях медицини і біології. Завдяки цьому методу в 1990 році було доведено, що ексгумоване тіло Йозефа Менгеле (Josef Mengele) є справжнім. Цей метод використовувався також у гучній справі, що стосувалася президента США і заплямованої сукні Моніки Левінські (Monica Lewinsky). Цей самий метод дав змогу вивести на чисту воду псевдоспадкоємців Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson). Напевно, найбільш затребуваним цей метод став для встановлення батьківства. У 1998 році приватна компанія *Identigene* уздовж всіх трас Америки розставила свої рекламні щити з написом «ХТО БАТЬКО? ТЕЛЕФОНУЙТЕ 1-800-DNA-TYPE». Компанія отримувала по 300 дзвінків за день, попри те що вартість одного тесту становила 600 доларів. Дзвінки надходили як від матерів-одиначок, які хотіли приперти до стіни батьків-утікачів, так і від батьків, стурбованих тим, що дитина аж надто схожа на сусіда. Приблизно дві третини звернень матерів підтверджувалися тестуванням. Невідомо, чи перетягнув келих гіркоти чоловіків, які дізналися про зрадливість своїх дружин, келих попусту після підтвердження батьківства. Тож не дивно, що у Великій Британії перші приватні компанії зі встановлення батьківства зазнали нищівної критики з боку преси, оскільки відповідно до громадської думки такими методами можуть користуватися лише державні заклади, а не приватні компанії.

А тепер приверну вашу увагу до більш романтичної історії. Методи генетичного фінгерпринтінгу дали змогу дізнатися, навіщо співають птахи. Ви помічали, що дрозди, малинівки та солов'ї

співають навіть після того, як звили собі гнізда і вивели пташенят? Це нібито суперечить уявленню про те, що птахи співають виключно для приваблення самок. Наприкінці 1980-х років орнітологи розпочали генетичне тестування птахів з метою встановити, батьком яких пташенят і в чиїх гніздах є самці співочих птахів. На диво, було виявлено, що у пташиних сім'ях, чия вірність із казок та оповідань правила нам за приклад і які так завзято разом будують гніздо та доглядають за пташенятами, дуже часто пташенята були не від «чоловіка». Зради виявилися набагато частішим явищем, ніж нам здавалось. Очевидно, що й пташині самки роблять це таємно. Перші експерименти з тестування ДНК викликали неабиякий інтерес у вчених, які вивчали інші організми. З огляду на численні дані було сформульовано теорію про «сім'яне змагання». Ця теорія пояснювала, чому сім'яники у шимпанзе вчетверо більші, ніж у горил, хоча горили майже втричі більші за розміром, ніж шимпанзе. Горила-самець монополізує свій гарем, тож його сімені немає з ким змагатися. У зграї шимпанзе переважають нерозбірливі статеві зв'язки. Шанс залишити нащадків є лише в тих самців, які безперервно займаються заплідненням. Змагання між самцями шимпанзе проходить на рівні обсягів виробленого сімені. Тести також пояснили, чому птахи співають ціле літо. Дбаючи про сім'ю, вони не забувають стрибати у гречку (Ridley M. 1993. *The Red Queen: sex and the evolution of human nature*. Viking, London).

Хромосома 9

ХВОРОБИ

На хромосомі 9 лежить добре відомий ген — ген групи крові. Задовго до того як з'явився генетичний фінгерпринтінг, у криміналістиці широко застосовувалося визначення групи крові. Якщо на місці злочину залишалися плями крові, то за допомогою порівняльного аналізу можна було встановити, чи збігається група крові плям із групою крові підозрюваного. Якщо групи були різними, з людини знімалася підозра, якщо однаковими — це нічого не доводило, бо ймовірність випадкового збігу дуже висока. Судді та присяжні були далекі від науки, тож на невизначеності даних про групу крові можна було зіграти як на користь захисту, так і на користь обвинувачення. У 1946 році суд Каліфорнії визнав Чарлі Чапліна батьком кількох позашлюбних дітей попри повну невідповідність їхніх груп крові, виправдовуючись тим, що такі дані є ненадійними. В наші дні визначення групи крові у криміналістиці відходить в минуле, поступаючись місцем більш досконалому методу встановлення ідентичності людини та родинних зв'язків за мінливими мінісателітами (див. попередній розділ). Точне визначення групи крові є набагато важливішим для медицини, оскільки переливання крові іншої групи або пересаджування органів можуть виявитися фатальними. Крім того, визначення групи крові може багато розповісти нам про історію міграції племен давніх людей, хоча й тут були відкриті цікавіші гени, що відсунуло аналізи крові в антропології на другий план. Однак із 1990 року інтерес

до білків групи крові знову зріс. Їх вивчення прояснило еволюцію генів і причини генетичного різноманіття людей.

Найбільш відома і широко використовувана система аналізу крові дає змогу поділити всіх людей на чотири групи. Ця система вперше була запропонована в 1900 році, й одразу ж виникли три різних принципи іменування груп, що й досі вносить плутанину. Вільям Мосс (William Moss) запропонував систему групи крові I — це те саме, що група IV за системою Янського (Jansky). Відтак перевагу було надано альтернативній системі груп крові, яку запропонував Віннес (Viennese) і яка отримала міжнародне визнання. У ній замість номерів використовуються літери: O, A, B і AB. Лікар Карл Ландштайнер вперше описав, що відбувається після переливання не тієї групи крові: «lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums» — злипання і руйнування клітин крові. Однак взаємозв'язки між групами крові не так вже й легко було пояснити. Люди із групою A можуть бути донорами для людей із групами крові A і AB, із групою B — для B і AB. Кров групи AB можна переливати лише людям з тою самою групою крові, а от кров групи O — усім, це універсальні донори. Усі групи крові зустрічаються по всьому світу незалежно від расової чи національної приналежності людей. Так, у Європі приблизно у 40% населення група крові O, ще у 40% — A, у 15% — B і у 5% — AB. Схожі співвідношення спостерігаються і на інших континентах, за винятком корінного населення Америки, яке переважно має групу крові O. (Тільки у північноканадських індіанців зустрічається група крові A, а в ескімосів — AB і B.)

Лише у 20-х роках минулого століття стало зрозуміло, що групи крові успадковуються генетично, а самі гени були відкриті лише в 90-х роках. Групи A і B пов'язані з наявністю двох «кодомінантних» версій одного й того самого гена, а група O становить собою рецесивний фенотип, пов'язаний із серйозною мутацією цього гена. Ген лежить на хромосомі 9 наприкінці довгого плеча. Повний «текст» гена складається з 1062 «букв», поділених на шість

коротких і один довгий екзон («абзац»). Екзони гена розкидані по хромосомному локусу завдовжки у 18 тисяч «букв». Це звичайної довжини ген, у середині якого знаходяться п'ять інтронів різної довжини. Ген кодує білок галактозил-трансферазу — фермент, що каталізує одну з біохімічних реакцій (Crow J. F. 1993. Felix Bernstein and the first human marker locus. *Genetics* 133: 4–7).

Версії гена А і В відрізняються одна від одної лише за сімома нуклеотидами, до того ж три з них синонімічні, тобто мутація не призводить до змінення відповідної амінокислоти в білку. Решта чотири мутації в позиціях 523, 700, 793 і 800 призводять до зміни білка. У людей із групою крові А в цих позиціях знаходяться «букви» C, G, C і G; а в людей із групою В — G, A, A, C. Однак це не абсолютна закономірність, у деяких людей зустрічаються проміжні форми гена, а в інших людей із групою А в кінці гена зникає ще одна «буква». Проте цих незначних змін цілком достатньо, щоб імунна система людини відрізняла кінцеві білки і відповідала алергічною реакцією на чужу групу крові (Yamomoto F. et al. 1990. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 345: 229–233).

У людей із групою О ген відрізняється єдиною мутацією від гена групи А, але цього разу замість заміни «букви» відбувається її вилучення (делеція). В позиції 258 відсутня «буква» G, однак результат цієї мутації є нищівним. Делеція нуклеотиду призводить до так званого зсуву рамки зчитування, внаслідок чого весь «текст» гена, що йде за мутацією, перетворюється на повну нісенітницю. (Якби природа використовувала генетичний код, запропонований у 1957 році Френсісом Кріком, то мутацій зі зсувом рамки зчитування не було б.) Генетичний код зчитується словами по три букви без прогалин і розділових знаків. Наприклад, візьмемо рядок трибуквених слів: *вам був мій рай хоч два дні тут йде сон під дуб*. Згоден, що не надто пізнавально і зовсім не поетично. Та річ не в тім. Замінимо в першому слові *в* на *т*: *там був мій рай* ... Вже трохи краще. Видалимо першу букву, але за умови, що

слова мають залишитися трибуквеними: *амб увм ікр айх очд вад ніт утй дес онп ідд убв*. Тепер вже не лише фраза не має змісту, в ній жодного зрозумілого слова не залишилось. Саме це і сталося з геном АВО у людей з групою крові О. Якщо з цього гена й виходить якийсь білок, то своїх каталітичних функцій він вже не виконує.

Але що ж тоді змінюється в людині, крім групи крові? Люди з групою О у всіх сферах життя відчувають себе анітрохи не гірше, ніж люди з іншими групами крові. Онкологічні захворювання у них виникають не частіше, вони показують такі самі результати як у спорті, так і в мистецтві. Навіть у часи розгулу євгеніки ніхто не закликав стерилізувати людей з не тією групою крові. Група крові соціально і політично нейтральна і від неї абсолютно нічого не залежить.

Цікаво, якщо група крові абсолютно нейтральна, то чому тоді в процесі еволюції склалося сучасне співвідношення людей з різними групами крові? Чи було то чистою випадковістю, що у всіх корінних жителів Америки група крові О? На перший погляд, це підтверджує теорію нейтральної еволюції, яку запропонував у 1968 році Моту Кімура (Motoo Kimura). Основна ідея теорії полягає в тому, що приголомшлива генетична різноманітність живих організмів стала можливою завдяки тому, що мутації в багатьох генах абсолютно нейтральні і виникають не внаслідок природного добору, а через його відсутність. Дрейф генів від спільного предка відбувається за тими самими принципами випадковості, за якими крапля чорнила розтікається по промокальному папері. Якби ми повернулися назад на мільйон років, то виявили б численні генетичні розбіжності між нами та нашими предками, але здебільшого ці розбіжності були б абсолютно нейтральними з усіх поглядів.

Прибічники «нейтральної» та «селективної» еволюції спершу зустріли одне одного багнетами, та коли запал ущух, багато вчених зійшлися на думці, що більшість мутацій, які ми спостерігаємо, жодним чином себе не виявляють. Що більше наука

дізнавалася про будову білків, то очевиднішим ставало, що мутації стосуються зазвичай тих ділянок білків, що лежать далеко від біологічно активних центрів, а відтак ніяк не можуть вплинути на хімічну активність білка. В одному білку, який був відомий ще у тварин кембрійського періоду, відзначено 250 генетичних змін у представників усього тваринного світу. Проте лише шість із них якимось чином впливали на його активність (Dean A. M. 1998. The molecular anatomy of the ancient adaptive event. *American Scientist* 86: 26–37).

І все ж щодо груп крові ми тепер знаємо, що насправді вони не такі вже й нейтральні, як здавалося раніше. Якийсь сенс у них є. З 1960-х років почали надходити факти про взаємозв'язок групи крові та діареї. Виявилося, що розлад шлунка у дітей із групами крові А і В частіше викликають кишкові палички, що належать до різних серогруп. Наприкінці 1980-х стало відомо, що люди з групою крові О більш чутливі до збудника холери. Десятки подальших досліджень не лише підтвердили цю залежність, а й виявили додаткові деталі. З'ясувалося, що в людей із групами крові А, В і АВ чутливість до збудника також була специфічною для своєї групи. Найстійкішими були люди з групою крові АВ, потім з групою А, а потім — з групою В. Однак всі вони є набагато стійкішими до холери, ніж люди з групою крові О. Попри те що люди з групою АВ практично не схильні до цього кишкового захворювання, я б однаково не радив їм пити воду просто з калюж Калькутти — можна підхопити якусь іншу заразу. Однак було встановлено, що мікроб *Vibrio cholerae* у таких людей не викликає навіть розладів шлунка.

Наразі невідомо, як саме організм людей із групою крові АВ протистоїть цій заразній та смертельно небезпечній інфекції. Проте в цьому випадку ми бачимо дуже цікавий приклад природного добору. Як відомо, в геномі людини кожна хромосома має пару. Отже, у людей з групою крові А два гени АА, у людей з групою крові В — ВВ. Уявімо собі місто, населене людьми з групами

крові А, В і АВ. Припустимо, що холера є ендемічним захворюванням для цього міста. Ген А краще протистоїть збуднику холери, ніж ген В. Тому дітей із генотипом АА виживе більше, ніж дітей із генотипом ВВ. Ген В поступово зійшов би зі сцени, якби найстійкішими не були діти з генотипом АВ. Та якщо навіть і в батька, і в матері буде група крові АВ, лише половина дітей її успадковують, а в решти буде генотип АА або ВВ (останні виявляться найчутливішими до холери). Найбільш вдала комбінація генів не може закріпитися в поколіннях.

Тепер уявімо місто, в усіх жителів якого генотип АА. До міста приїхали переселенці з генотипом ВВ. Якщо холера не вб'є їх одразу, то від змішаних шлюбів народяться діти з генотипом АВ — більш стійкі до захворювання, ніж всі решта жителів міста. Інакше кажучи, перевагу в популяції дістають володарі рідкісної версії гена. Тому жодна з версій гена не може зникнути: що рідкіснішим стає ген А або В, то більше переваг набувають його володарі. Пропорції генів у популяції коливатимуться навколо певного оптимального значення. Таке явище називають *частотною селекцією*. Напевно, саме з точки зору частотної селекції простіше пояснити генетичне різноманіття світу живих організмів.

Гаразд, ми знайшли пояснення наявності в популяції людей генів А і В. Та якщо ген О безсумнівно робить людей більш чутливими до холери, то чому тоді ця версія гена не зникла в процесі еволюції? Відповідь може бути пов'язана із впливом іншої страшної хвороби — малярії. Люди з групою крові О трохи стійкіші до збудника малярії, ніж люди з іншими групами крові. Припускають, що й ракові пухлини у них виникають рідше. Вочевидь, цих позитивних якостей від володіння геном О було достатньо, щоб він не зник внаслідок природного добору, попри підвищену чутливість до холери у його власників. Три версії гена дійшли хиткого балансу пропорцій в популяції людей.

Зв'язок між мутаціями в генах і чутливістю до інфекційних захворювань вперше виявив у 1940 році аспірант з Оксфорду

кенійського походження Ентоні Аллісон (Anthony Allison). Він припустив, що рознесення генетичного захворювання крові серповидної анемії може бути пов'язано з поширенням малярії в цих районах. Мутація серповидної анемії, яка призводить до пошкодження червонокрівців, часто супроводжується летальним наслідком хвороби, якщо дефектні гени знаходяться на обох хромосомах. Одна копія гена не смертельна, хоча так само погіршує фізіологічні показники хворого. Натомість люди з однією копією дефектного гена абсолютно стійкі до малярії. Аллісон переконався в цьому, взявши проби ДНК у людей, що населяють райони Західної Африки, найбільш небезпечні щодо малярії. Було встановлено чітку закономірність — що частіше стаються спалахи малярії в цій місцевості, то частіше в людей виявляється дефектний ген серповидної анемії. Цей ген також виявлено в афроамериканців, чиї предки жили у західній Африці. Сьогодні їм доводиться дорогою ціною платити за те, що дало змогу їхнім предкам вижити під натиском страшної хвороби. Інша форма генетично обумовленої анемії — таласемія, яка поширена в середземноморських країнах і в Південно-Східній Азії, також виникла і закріпилася під пресингом збудника малярії.

Ген гемоглобіну крові, заміна єдиної «букви» в якому призводить до серповидної анемії, виявився далеко не єдиним геном, залежним від малярії. Певно, цей яскравий приклад — лише вершина айсберга. Було описано ще близько десятка генів, мутації в яких виникли і закріпилися за участі в селекції малярійного плазмодія. Та й малярія свого роду не єдина. Принаймні у двох генах мутації були зумовлені підвищенням стійкості до туберкульозу, зокрема мутація в гені рецептора вітаміну D. Цю мутацію пов'язують також зі схильністю до остеопорозу. «Цілком імовірно, — пише Адріан Гілл (Adrian Hill) з Оксфордського університету, — що природний добір за ознакою стійкості до туберкульозу був причиною масового поширення гена, що призводить до остеопорозу кісток» (Gilbert S. C. et al. 1998. Association of malaria

parasite population structure, HLA and immunological antagonism. *Science* 279: 1173–1177).

Пізніше були отримані дані про те, що мутація в гені, яка призводить до муковісцидозу, захищає організм від сальмонельозів, зокрема — від черевного тифу. Муковісцидоз — це страшне захворювання, яке вражає легені та кишечник, але виникає воно лише тоді, якщо на обох хромосомах 7 пошкоджено ген *CFTR*. Наявність одного дефектного гена не призводить до генетичного захворювання, натомість оберігає від кишкових інфекцій, причиною яких є бактерії роду *Salmonella*. Річ у тім, що ці бактерії розпізнають на поверхні клітин кишечника білок, який кодується геном *CFTR*, і використовують його для проникнення всередину клітин. Якщо половина білків буде пошкоджена внаслідок заміни «букв» у гені *CFTR*, мікробам не буде до чого причепитися. Черевний тиф, що лютував у середні віки, вбиваючи всіх з нормальною версією важливого для людини білка, сприяв закріпленню і поширенню мутантної версії. Проте оскільки два дефектних гени призводили до швидкої смерті, частота мутації в популяції людей закріпилася на певному рівні (Pier. G. B. Et al. 1998. *Salmonella typhi* uses *CFTR* to enter intestinal epithelial cells. *Nature* 393: 79–82).

Приблизно у кожної п'ятої людини на Землі водорозчинний білок групи крові (кодується геном А або В) не проникає в слину та інші тканинні рідини завдяки мутаціям в іншому гені. Ці люди частіше страждають інфекційними захворюваннями, такими як менінгіт, грибкові інфекції та інфекційні запалення сечовивідних шляхів, натомість вони стійкіші до грипу та інших респіраторних вірусів. Куди не глянь, причиною генетичної варіабельності стають інфекційні захворювання (Hill A. V. S. 1996. Genetics of infectious disease resistance. *Current Opinion in Genetics and Development* 6: 348–353).

Страшні епідемії і моровиці косили наших предків упродовж сотень тисяч років — чума, віспа, кір, тиф, грип, сифіліс, скарлатина та інші невиліковні інфекції. Вони залишили слід не лише

в нашій історії, а й у нашому геномі. Мутації, які робили наших предків бодай трохи стійкішими до цих інфекцій, закріплювалися внаслідок природного добору. Та за несхильність до інфекційних хвороб доводилося платити свою ціну — від принесення в жертву частини популяції, як у випадку з серповидною анемією, до незручностей з переливанням крові.

Попри те що тисячі років інфекційні хвороби несли лихо людству, ще донедавна значущість інфекцій була недооцінена. Багато хвороб, які зазвичай пов'язували із забрудненням середовища, шкідливою професією або неправильною дієтою, тепер розглядаються як наслідок хронічних інфекційних захворювань, спричинених раніше невідомими бактеріями та вірусами. Найяскравіший приклад — історія з виразковою хворобою. Багато фармацевтичних компаній заробили величезні капітали на розробці та продажах медикаментів, що усувають симптоми виразки, тоді як для повного одужання достатньо було правильно дібрати антибіотики. Виявилося, що виразку спричиняє мікроорганізм *Helicobacter pylori*. Зараження зазвичай відбувається в дитячому віці, і саме інфекція призводить до виразки, а не переїдання, стреси та життєві негаразди. Є також свідчення про те, що захворювання серця пов'язані з інфікуванням хламідіями та вірусом герпесу. Виявлено віруси, що призводять до артритів, і навіть такі захворювання, як хронічна депресія і шизофренія, пов'язують з активністю рідкісного нейротропного вірусу хвороби Борна, який зазвичай є причиною захворювання коней та кішок. Ймовірно, не всі ці взаємозв'язки підтвердяться майбутніми дослідженнями. Цілком можливо, що хворі органи притягають мікробів, а інфекція стає вторинним, а не первинним чинником. І все ж відомо, що схильність до захворювань серця також передається у спадок. Напевно, зв'язок потрібно шукати не між генами і серцем, а між мутацією і стійкістю до певної інфекції (Ridley M. 1997. *Diseases*. Phoenix, London).

Якщо в геномі відбилися найжахливіші пошесті, то генетичні відмінності різних народів дають змогу зрозуміти, які саме

захворювання були справжнім лихом для наших предків. Той факт, що американські індіанці переважно мали групу крові О, може свідчити про те, що перші поселенці Америки не стикалися з холерою та іншими гострими кишковими захворюваннями, принаймні до появи там європейців. Хоча й у Старому Світі холера не була аж таким поширеним захворюванням, якщо не брати до уваги ендемічні осередки в долині річки Ганг. Лише в 1830 році епідемія холери поширилася на всю Європу, Африку та Америку. Напевно, слід пошукати інше, більш переконливе пояснення превалювання групи О в корінного населення Америки, тим паче що предки індіанців, як стало відомо після вивчення давніх мумій у Північній Америці, похованих ще до відкриття Америки Колумбом, мали групу крові А і В. Складається враження, що гени А і В були витіснені з популяції індіанців якимось іншим чинником, характерним лише для американського континенту. Цілком можливо, що роль цього поршня відіграв сифіліс — хвороба, батьківщиною якої багато вчених визнають Америку (дискусії тривають, але очевидні ознаки сифілісу були виявлені на скелетах індіанців, які померли до 1492 року, натомість немає жодного достовірного свідчення щодо сифілісу в Європі на цей час). Люди з групою крові О менш чутливі до сифілісу, ніж люди з іншими групами крові (Cavalli-Sforza L. L., Cavalli-Sforza F. 1995. *The great human diasporas.* Addison Wesley, Reading, Massachusetts).

Дізнавшись про зв'язок між групою крові та холерою, ми ладні визнати ще більш дивні залежності. Уявіть собі, що ви — шанований професор. І от одного дня ви звернулися до своїх студентів, юнаків і дівчат, з проханням одягати кілька днів теніски, не користуючись дезодорантами і парфумами, а потім принести ці теніски вам. Студенти могли б подумати, що ви перевтомилися або жартуєте з ними. Вони б ще більше здивувалися, якби ви запропонували аудиторії понюхати брудний одяг і вибрати ту теніску, запах якої у пахвовій ділянці найбільше їм сподобався. Може, час викликати лікаря? Однак справжні вчені вільні від забобонів та вдаваної

гидливості. Саме такий експеримент провели Клаус Ведеркінд (Claus Wederkind) і Сандра Фюрі (Sandra Füri). Вони виявили, що чоловіки і жінки надають перевагу (або вважають менш неприємним) запаху представників протилежної статі, які генетично найбільш далекі від них. Ведеркінд і Фюрі звернули увагу на ген *МНС*, що лежить на хромосомі 6. Білок цього гена бере участь у визначенні імунною системою організму своїх і чужих білків. Ген виявився надзвичайно мінливим. Провівши досліди на мишах, вчені з'ясували, що самка миші надає перевагу самцям, у яких ген *МНС* максимально відрізняється від її власного гена, про що вона дізнається із запаху сечі самця. Ведеркінд і Фюрі замислились, а чи не збереглося в людей чуття до альтернативного генотипу. Виявилося, що жінкам також більше подобався запах тих чоловіків, які щонайбільше відрізнялися від них генетично. І лише жінки, які приймали протизаплідні пігулки, не могли визначити, який запах їм до вподоби, — відомо, що контрацептиви послаблюють нюх. Ведеркінд і Фюрі дійшли висновку: «Немає запаху, який однаково подобався б усім. Усе залежить від того, хто нюхає» (Wederkind C., Füri S. 1997. Body odour preferences in men and women: do they aim for specific MHC combinations or simply heterogeneity? *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* 264: 1471–1479).

Цей експеримент з мишами інтерпретували зазвичай у тому розумінні, що надання переваги генетично віддаленому партнерові закріпилося генетично, оскільки запобігає *інбридингу* — близькоспорідненому схрещуванню, яке призводить до вияву рецесивних генетичних захворювань. Обрання певного партнера можна пояснити також крізь призму наших знань про групи крові. Пригадаймо, що найстійкіші до холери діти з'являлися в сім'ях, де в одного з батьків був генотип АА, а в іншого — ВВ. Схожа паралельна еволюція характерна і для багатьох інших пар генів, зокрема для гена *МНС*, який є ключовою фігурою в розвитку стійкості до багатьох захворювань. У такому разі поєднання в геномі різних варіантів гена, що забезпечує стійкість до максимально широкого

спектру інфекційних захворювань, цілком пояснює еволюційно закріплений обопільний потяг партнерів з різними генотипами.

Коли йдеться про геном, не слід уявляти його як картину, що відображує лише нашу історію. Геном продовжує змінюватися. Різні версії генів досягають свого піку і втрачають популярність, що відбувається часто внаслідок зміни пресингу з боку одних захворювань на користь інших. Таке прагнення людини до стабільності та віра в урівноваженість всього, що її оточує, варте співчуття! Однак геном неможливо зупинити в його розвитку. Колись екологи також вірили у сталість клімату і стабільність біосфери: дуб — дерево Англії, ялиця — дерево Норвегії. Історія показала, що все змінюється, і значно швидше, ніж ми на те очікуємо. Виявилося, що екологія, як і генетика, не перебуває у статичному стані. Навпаки, постійні зміни є характерною їхньою рисою.

Першим усвідомив повною мірою природну хиткість геному людини Голдейн (J. B. S. Haldane), який намагався знайти причину варіювання генів у популяції. Ще в 1949 році він припустив, що стабільна мінливість генів людини може бути результатом селективного тиску з боку паразитів. Теорію розвинув індійський колега Голдейна — Суреш Джаякар (Suresh Jayakar). У 1970 році він довів, що гени в популяції людей перебувають у постійному циркулярному розвитку, коли домінуючі хвороби призводять до селекції генів, які ослаблюють вплив цієї хвороби, відкриваючи двері іншим захворюванням. І так цикл за циклом без кінця. У 1980 році австралієць Роберт Мей (Robert May) показав, що навіть у простій штучній системі «хазяїн-паразит» не встановлюється рівновага. Кількості паразитів і організмів-хазяїна постійно хвилеподібно змінюються. Мей став одним із родоначальників теорії хаосу. І нарешті, англієць Вільям Гамільтон (William Hamilton) описав генетичну еволюцію за допомогою чіткої математичної формули, в основі якої лежить постійне змагання між паразитами та їхніми хазяїнами, що спричиняє, за словами вченого, «віковічний рух безлічі генів» (Hamilton W. D.

1990. Memes of Haldane and Jayakar in a theory of sex. *Journal of Genetics* 69: 17–32).

У 70-х роках минулого століття, так само, як це сталося у фізиці півстоліття тому, світ визначеності, стабільності та детермінізму в біології було зруйновано. На їхнє місце прийшли нові теорії динаміки, розвитку та невизначеності. Геном, який поталанило розкрити і прочитати нашому поколінню, — це лише знімок документа, який постійно змінюється і в якого ніколи не буде останньої версії.

Хромосома 10

СТРЕСИ

У геномі, як у літописі, записана історія спустошливих епідемій, крізь які довелося пройти нашим предкам. Смертельна битва з малярією, дизентерією та іншими напастями відбилася в мозаїці складних комбінацій різних варіантів генів. Успіх протистояння людини інфекції запрограмований як у її геномі, так і в геномі паразита. Коли малярійний плазмодій потрапляє у кров людини, організм посилає на бій свою команду генів, те саме робить плазмодій. Якщо його нападники кращі за наших захисників, мікроб перемагає. Жодних замін під час матчу не передбачено.

Однак сучасність видається не такою вже й страшною, чи не так? Генетичний бар'єр — це крайня межа оборони організму. Протимоскітні сітки, осушення боліт, ліки та інсектициди рятують людей від зараження малярією. Різноманітність харчування, повноцінний сон, упевненість в завтрашньому дні зміцнюють імунну систему організму і гарантують безславний кінець мікробам ще до того, як вони спричинять хворобу. У попередніх розділах я дещо захопився описом егоїзму і самодостатності генів. Та попри їхній егоїзм успіх генів безпосередньо залежить від успіху організму, тобто від успішної взаємодії всіх генів. Отже, слід від індивідуальних генів знову повернутися до цілого організму. Час познайомитися з найсоціальнішими генами, чия робота полягає в інтеграції безлічі окремих функцій організму. Саме ці гени лежать в основі нашого дуалістичного уявлення про себе як про

єдність свідомості та тіла. Мозок, тіло і геном сплелися між собою, розпочавши танок. Мозок контролюється тілом і геномом, а вони, зі свого боку, перебувають під контролем мозку. Саме тому ідеї генетичного детермінізму виявилися хибними. Залучення генів у роботу та їх виключення залежить не тільки від їхніх власних егоїстичних прагнень, а й від команд, що надходять від організму та від мозку.

Холестерин — слово, яке жахає сучасного обивателя. Це причина серцево-судинних захворювань. Ви дістаєте його разом із жирною їжею, і це вас убиває. Немає більш хибної думки, ніж про холестерин як про отруту. Холестерин потрібен організму. Він є головним інгредієнтом системи нейрогуморальних процесів, які забезпечують цілісність організму. Холестерин — це невелика хімічна сполука, розчинна в жирах, але не у воді. Холестерин синтезується переважно з вуглеводів, і він потрібен організму, бо є попередником принаймні п'яти важливих гормонів, різних за своїм впливом: прогестерону, альдостерону, кортизолу, тестостерону й естрадіолу. Всі вони належать до однієї групи гормонів — стероїдів. Ці гормони і гени поєднує співпраця, дивовижна за своєю складністю та значущістю.

Стероїди синтезувалися і використовувалися в живих організмах ще до того, як відбувся їх поділ на тварин, рослини та гриби. Стероїд — гормон, який керує линькою комах. Стероїдом є життєво необхідний нам вітамін D. За допомогою деяких синтетичних (або анаболічних) стероїдів можна зняти запальні процеси, інші ж стероїди дають змогу наростити м'язи атлетам. Стероїд, виділений з рослин, є таким схожим на людський гормон, що його можна використовувати як контрацептив. Є стероїди — побічні продукти на хімічних заводах, які забруднюють стічні води. Вони спричиняють статеву недорозвиненість у самців риб і негативно впливають на сперматогенез у людей.

На хромосомі 10 знаходиться ген під назвою CYP_{17}. Його продукт каталізує реакції перетворення холестерину на кортизол,

тестостерон і естрадіол. Без цього білка всі ці гілки біосинтезу блокуються, і холестерин перетворюється лише на два інших гормони: прогестерон і кортикостерон. У людей з мутаціями в обох копіях цього гена не синтезуються статеві гормони, внаслідок чого не відбувається статеве дозрівання. Юнаки з таким генетичним дефектом виглядають як дівчата.

Відкладемо на потім статеві гормони і розглянемо третій важливий гормон, для синтезу якого потрібен ген CYP_{17}, — кортизол. Кортизол використовується абсолютно в усіх тканинах організму, забезпечуючи єдність тіла і свідомості та впливаючи як на внутрішні органи, так і на структуру мозку. Кортизол впливає на імунну систему, загострює слух, нюх та зір і управляє безліччю інших функцій організму. Якщо в крові людини підвищується вміст кортизолу, то про таку людину кажуть, що вона перебуває у стані стресу. Кортизол і стрес — це синоніми.

Причинами стресу можуть бути зовнішні чинники: провалений іспит, смерть близьких людей, навіюваний засобами масової інформації страх або виснажлива праця. Короткочасні стреси відразу підвищують у крові вміст адреналіну і норадреналіну — гормонів, які змушують серце битися частіше і породжують відчуття холоду в кінцівках. Ці гормони налаштовують організм на невідкладний бій або втечу. Тривалі стреси запускають іншу біохімічну реакцію, яка більш повільно, проте надовго підвищує у крові вміст кортизолу. Найбільш незрозумілий ефект кортизолу полягає в тому, що він пригнічує імунну систему. Давно помічено, що люди, які готуються до важливого іспиту чи довгий час відчувають страх з якихось інших причин, легше підхоплюють застудні захворювання або інші інфекції. Від кортизолу найбільше страждають лімфоцити — білі клітини крові, які захищають нас від мікробів.

Функція кортизолу полягає в тому, що він запускає зчитування інформації з певних генів. Вплинути він може лише на ті клітини, на поверхні яких є спеціальні рецептори, чутливі до кортизолу.

На кількість таких рецепторів можуть впливати інші чинники. Гени, які «вмикають» кортизол, використовуються переважно для «вмикання» інших генів усередині клітини, а ті запускають наступні гени. Відтак, щоб збагнути вплив і побічні ефекти кортизолу, потрібно простежити за функціонуванням та взаємодією сотень генів та їхніх продуктів. Однак і сам кортизол синтезувався в корі надниркових залоз лише через те, що були запущені гени, необхідні для його синтезу з холестерину, зокрема й ген CYP_{17}. Одним клацанням запускається складний лавиноподібний процес. Самий лише перелік усіх продуктів реакцій, контрольованих кортизолом, та генів, від яких залежить його синтез, доведе будь-кого до сказу. Достатньо зауважити, що для синтезу кортизолу і вироблення правильної реакції на нього в організмі мають злагоджено діяти сотні генів, багато з яких послідовно «вмикають» один одного. Варто запам'ятати, що роль багатьох генів організму полягає в тому, щоб регулювати роботу інших генів.

Я обіцяв не обтяжувати вас довгими ланцюжками взаємозв'язків генів, тож лише для прикладу розглянемо, як кортизол діє на лімфоцити крові. Кортизол вмикає у цих клітинах експресію гена *TCF*, який так само лежить на хромосомі 10. Як наслідок за прописом гена *TCF* синтезується його власний білок, який пригнічує експресію іншого гена, відповідального за синтез інтерлейкіну-2. Інтерлейкін-2 — це білок, який активізує лейкоцит задля пошуку мікробів. Отже, через низку послідовних взаємопов'язаних реакцій кортизол робить нас менш захищеними від інфекцій.

Цікаво, а хто керує всіма цими процесами? Хто їх запускає? Хто вирішує, що вже час впорснути у кров трохи кортизолу? Можна припустити, що за усі процеси в організмі відповідають гени, зокрема за диференціацію клітин на тканини завдяки ввімкненню одних генів та вимкненню інших. Однак у цьому судженні є одне логічне протиріччя: не гени створюють стрес. Смерть коханої людини або провалений іспит не можуть прямо вплинути на гени. Ця інформація надходить до нас через мозок.

Отже, керує усім мозок. Гіпоталамус дає команду гіпофізу на синтез одного гормону, а той дає команду надниркові залозі на синтез кортизолу. Гіпоталамус, що знаходиться в середині мозку, отримує команди від кори головного мозку, яка сприймає і аналізує інформацію з навколишнього світу.

Проте це не дає відповіді на запитання, бо мозок є частиною тіла. Гіпоталамус стимулює гіпофіз, а гіпофіз — надниркові залози не тому, що мозок так вирішив. З погляду мозку немає жодного сенсу через наближення важливого іспиту робити вас більш чутливими до інфекцій. Така закономірність склалася в процесі еволюції та природного добору (про природні причини такого взаємозв'язку йтиметься далі в цьому розділі). Хай там як, а підвищення вмісту кортизолу в крові відбувається поза контролем з боку нашої свідомості. Точніше було б сказати, що це очікування іспиту запустило реакцію, а не мозок. І якщо причиною всьому став іспит, то звинувачувати треба суспільні стосунки. Однак суспільні стосунки — це взаємовідносини між людьми, що знову повертає нас до тлінного тіла. Крім того, люди по-різному реагують на стреси. Якщо когось лякає іспит, то інші не надають цій події великого значення. То чим відрізняються такі люди? Десь у ланцюзі реакцій синтезу, управління і чутливості до кортизолу в людей, схильних до стресів, знаходяться гени, які дещо відрізняються від генів тих, хто до всього ставиться по-філософському. Але як з'явилася і чому закріпилася ця генетична мінливість?

Ми пройшлися колом від генів до тіла, від тіла до мозку, від мозку до суспільства, а від суспільства — назад до генів, аби зрозуміти, що цей ланцюг не має початку та кінця. Людині найважче збагнути самоорганізаційні та самозалежні системи, над якими немає «начальника». Прикладом такої системи може бути економіка. Те, що економіка розвивається краще, коли нею хтось керує, — цілковита ілюзія. Тільки-но хтось береться вирішувати, де, кому, коли і скільки виробляти, відбувається крах економіки. Так було вже багато разів і не лише в колишньому Радянському Союзі. Чи то в Римській

імперії, чи в Європейському Союзі, спроби чиновників якнайкраще організувати економічне життя держави призводили до руйнування того, що складалося як наслідок хаотичного попиту і пропозиції. Економіка процвітає, лише коли вона є децентралізованою.

Так само і живий організм. Не можна уявити людину як тіло, яким керує мозок за допомогою гормонів. Неправильним буде уявлення, що людина — це тіло, яке вмикає і вимикає гени гормонів. Хибним також є уявлення, ніби гени керують тілом і мозком. Це замкнений, децентралізований і взаємозалежний процес.

Дискусії психологів старої школи зазвичай перетворювалися у полеміку навколо хибної ідеї єдиноначальності. Аргументи «за» і «проти» стосовно «генетичного детермінізму» полягали в тому, що хтось підносив організм над геномом, а дехто — навпаки. Та навіть якщо припустити, що організм використовує свій геном, вмикаючи та вимикаючи гени за потреби, мотивацією такого регулювання часто стають сигнали від мозку, а точніше, від свідомості та розумового оцінювання реальних чи уявних подій у навколишньому світі. Рівень кортизолу може зрости навіть від того, що ви лише згадаєте про якусь неприємну подію, яка вже сталася у вашому житті чи лише може відбутися. Оттепер суперечки вийшли на новий рівень: деякі психологи вважали такі розлади психіки, як синдром хронічної втоми, наслідком зовнішніх стресів; інші розглядали ці розлади як результат органічних ушкоджень мозку. Знову питання першоджерела виходило на перший план, заважаючи розгледіти в людині та навколишньому середовищі взаємозалежну систему. Якщо мозок у відповідь на зовнішні стреси підвищує в крові рівень кортизолу, що, зі свого боку, призводить до зниження імунітету, то в організмі можуть прокинутися сплячі вірусні інфекції, які й призведуть до органічних ушкоджень мозку, внаслідок чого людина почне гостріше реагувати на стреси.

Поступове усвідомлення взаємозв'язків між навколишнім світом, мозком, організмом і геномом привело до народження нової науки — психонейроімунології, паростки якої ледве пробиваються

крізь консерватизм лікарів і мракобісся знахарів, які занадто вільно використовують нові наукові концепції для пояснення свого «Божого дару». Однак факти впливу стресів на організм продовжували накопичуватися в численних публікаціях. Хронічно нещасні матері-одиначки частіше хворіють на вірусні респіраторні захворювання, хоча з тими самими вірусами стикаються і їхні щасливі та здорові сусіди. Песимістично налаштовані люди частіше страждають від герпесного ураження статевих органів порівняно з оптимістами. Новобранці військової академії Вест-Пойнт (West-Point Military Academy) частіше хворіють на мононуклеоз, а хвороба найбільш гостро протікає у тих курсантів, які більшою мірою почувалися пригніченими через зміну способу життя. У людей, які доглядають за важкохворими, наприклад за родичами із синдромом Альцгеймера, в крові зменшується вміст Т-лімфоцитів, необхідних для протидії інфекціям. У людей, які мешкали поблизу атомної станції на Трі-Майл-Айленд (Three Mile Island), за три роки після аварії зріс відсоток смертності від раку. Однак це було не наслідком опромінення (якого вдалося уникнути), а результатом стресу від очікування опромінення, внаслідок чого в крові хронічно підвищився рівень кортизолу, а здатність організму розпізнавати і знищувати ракові клітини помітно знизилась. Люди, які поховали чоловіка або дружину, впродовж наступних кількох тижнів стають більш вразливими до інфекцій. До вірусних інфекцій стають також схильними діти протягом кількох тижнів після розлучення батьків. Частота застудних захворювань безпосередньо залежить від кількості стресів, які людина перенесла не лише останнім часом, а й впродовж усього життя. Не думайте, що всі ці дані — результат маніпуляцій соціологів для написання дисертацій. Переконливі свідчення на підтвердження теорії взаємозв'язку стресів та імунної системи були отримані експериментально на щурах (Martin P. 1997. *The sickening mind: brain, immunity and disease*. Harper Collins, London).

У тому, що ми з недовірою ставимося до того факту, що мозок і тіло взаємно впливають один на одного, не підпорядковуючись

один одному, часто звинувачують старого бідолаху Рене Декарта (René Descartes) та його філософію дуалізму, яка панувала впродовж століть серед західних мислителів. Та навряд чи його можна звинувачувати в наших помилках. Зрештою, помилка полягає не так в ідеї дуалізму — спробі відокремити думку від тіла, як в загальній тенденції людського мислення, спрямованого на пошук першопричини. Ми інстинктивно беремо на віру, що біохімічні процеси всередині нас — це причина, а наш настрій і поведінка — наслідок. А якщо метаболізмом керують гени, то першопричиною автоматично стають вони. Останні відкриття в генетиці нібито підтверджують той факт, що гени керують нашою поведінкою. Готовність вчених сприйняти генетичний детермінізм була не стільки результатом успіхів прихильників цієї теорії, скільки результатом невдач їхніх бучних опонентів. Невміло аргументуючи свої доводи, відмовляючись визнавати очевидні факти впливу генетичних мутацій на поведінку людини і спираючись на застарілі концепції класичних психологів, вони лише зміцнюють позиції тих, кому подобаються ідеї фаталізму і генетичної зумовленості. Висновок про те, що якщо гени залучені в усі сфери нашого життя, то саме вони знаходяться на вершині піраміди, напрошується сам собою. Однак прихильники детермінізму та підпорядкованості поведінки генетиці забувають про те, що гени, перш ніж вони почнуть працювати, хтось має «увімкнути». Наші гени залежать від нас не менше, ніж ми залежимо від того, які гени нам дісталися у спадок. Якщо наше життя — це злети і падіння, або якщо нам дісталася нервова робота, чи нашу душу сповнює страх, то у відповідь на ці стреси організм запускає і змушує працювати певні гени, використовуючи кортизол як батіг. І навпаки, щоб активізувати «центр щастя» у вашому мозку, достатньо лише усміхнутись. Усмішка, навіть без причин для радості, запускає каскад інших реакцій в організмі, які позбавляють відчуття стресу. Виявляється, що, навіть контролюючи міміку, ми можемо керувати генами не менше, ніж вони керують нами.

Цікаві дані про те, як поведінка може керувати генами, були отримані в дослідах над мавпами. На радість еволюціоністам, природа — надзвичайно ощадливий майстер, і ті механізми боротьби зі стресами, які вона винайшла колись, залишаються незмінними мільйони років. Згадайте також, що наш геном на 98% збігається з геномом шимпанзе і на 94% — з геномом бабуїнів. Тож ми можемо бути впевнені, що ті самі гормони, які працюють у нас з вами, точно так само працюють у мавп і залучають до роботи ті самі гени. Отже, вчені заходилися вивчати вміст кортизолу в крові бабуїнів. Спостереження велися над зграєю мавп у Східній Африці. Коли молодий самець приєднується до зграї мавп (у певному віці самці бабуїнів полишають свої зграї та шукають собі нову сім'ю), він поводиться вкрай агресивно щодо інших самців, завойовуючи для себе певну ієрархічну нішу в мавпячому суспільстві. Як наслідок, уміст кортизолу в крові поступово наростає як у нього, так і в його суперників. Відповідно до того, як підвищується концентрація кортизолу і тестостерону в крові, кількість лімфоцитів знижується. Імунна система бабуїна першою опинилася під ударом його агресивної поведінки. Водночас у судинах з'являється і починає накопичуватися холестерин, пов'язаний з високомолекулярними ліпопротеїнами, — типова картина, що передує гострій коронарній недостатності. Через свій характер, а точніше, через обрану поведінку щодо інших членів зграї, бабуїн наражається на значно більший ризик заразитися інфекційною хворобою або померти від серцевого нападу (Becker J. B. et al. 1992. *Behavioral endocrinology*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts).

Серед мавп у зоопарках найбільш схильними до серцево-судинних захворювань є ті тварини, які перебувають унизу ієрархічних сходів. Знехтувані своїми більш успішними одноплемінниками, вони відчувають повсякчасний стрес. Їхня кров містить забагато кортизолу, мозку бракує гормону щастя серотоніну, імунна система пригнічена, а в коронарних артеріях накопичуються нерозчинні холестеринові бляшки. Хоча причина відкладення холестерину

на стінках судин ще й досі не з'ясована, наразі багато вчених вважають, що причиною появи бляшок на стінках судин може бути хронічне інфікування судин хламідіями і вірусом герпесу. Інфекційна природа цих процесів була доведена на мавпах. Таким чином, вплив стресів на імунітет може опосередковано посилювати серцево-судинні захворювання.

Організм людини нічим не відрізняється від організму мавп. Приблизно в той самий час, коли було встановлено зв'язок між схильністю до серцево-судинних захворювань у мавп і їхнім місцем в ієрархії племені, були опубліковані вельми цікаві медичні дані про здоров'я людей. Вивчалися медичні картки 17 тисяч держслужбовців урядових установ Вайтхолу (Whitehall — діловий центр Лондона — *прим. ред.*). Виявилося, що нижчу сходинку займає чиновник, то частіше він страждає на серцево-судинні захворювання. Соціальний статус чиновника значно більшою мірою впливав на ймовірність розвитку проблем із серцем і судинами, ніж вага, куріння та артеріальний тиск. Ризик захворювання в певному віці був учетверо вищим в низькооплачуваного кур'єра чи звичайного клерка порівняно із заввідділом або начальником департаменту, навіть якщо цей секретар був гладким гіпертоніком, який палить. В архівах можна знайти, що такі самі дані були опубліковані ще в 1960-х роках за результатами медичного обстеження мільйонів службовців телефонної компанії *Bell* (Marmot et al. 1991. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *Lancet* 337: 1387–1393).

Останнім часом з'явилися нові переконливі докази того, що коронарна недостатність і артеріосклероз часто пов'язані з хронічним інфікуванням судин бактерією *Chlamydia pneumoniae*. Цей паразит стає причиною 10% запалень легенів і гострих бронхітів. До того ж стало зрозуміло, що не менш небезпечним є прихований хронічний хламідіоз (Lee Ann Campbell, Cho-chou Kuo. 2006. Is there a link between *Chlamydia* and heart disease? In Logan N. A. et al. (Eds) *Procaryotic diversity: mechanisms and significance. SGM symposium 66*. Cambridge University Press, Cambridge).

Замисліться на хвилинку над наведеними фактами. В них спростовується все, що ви знали досі про серцево-судинні захворювання. Холестерин з головного вбивці був зведений до ролі масовки (високий вміст холестерину в крові підвищує фактор ризику, та лише для тих, у кого є вроджена схильність до серцево-судинних захворювань, у цьому разі вплив дієти на вміст холестерину в крові дуже обмежений). Жирна їжа, паління, високий кров'яний тиск, на що обов'язково вам вкажуть медпрацівники, — все це, звісно, важливо, але вплив цих факторів вторинний; основна причина — психологічна і матеріальне невдоволення своїм місцем у суспільстві. Саме невдоволення підлеглого здебільшого призводить до передчасної смерті, а не важка, нервова і сповнена інших стресів праця начальника. Неймовірно, але хвороби серця залежать від зарплати. Куди котиться світ?

Між дослідами над мавпами і спостереженнями над людьми виявився несподіваний паралелізм. Що нижче на ієрархічних сходах перебуває мавпа, то більшою мірою її здоров'я залежить від примхів долі. Так само і в людському суспільстві — рівень кортизолу в крові залежить не від того, як важко ви працюєте, а від того, як ви оцінюєте себе відносно інших людей. Цю залежність можна перевірити експериментально. Якщо двом групам людей дати одне й те саме завдання, але одній групі дозволити працювати самостійно, а іншу постійно контролювати на кожному кроці, то вміст гормонів стресу, частота биття серця і кров'яний тиск у другої групи в середньому будуть суттєво вищими, ніж у першої.

Роль стресів у розвитку серцево-судинних захворювань ще раз підтвердилася зовсім нещодавно, коли в Англії пройшла хвиля приватизації муніципальних служб. Держслужбовці в Англії звикли, що їхнім робочим місцям ніщо не загрожує. Коли чутки про приватизацію ще тільки почали поширюватися, в опитувальних листах соціологічних служб на запитання «Чи боїтеся ви втратити роботу?» більшість держслужбовців відповідали, що не розглядають цю загрозу всерйоз. Вони були впевнені в тому, що

у крайньому разі все закінчиться переведенням з одного департаменту в іншій. Та до 1995 року кожен третій службовець вже знав, що означає залишитися без роботи. Упевненості в завтрашньому дні вже не було ні в кого. Тож не дивно, що такі умови призвели до стресів, а за стресами пішли серцево-судинні захворювання. Зростання кількості інфарктів серед держслужбовців неможливо було пояснити ні змінами у харчуванні, ні курінням, ні зловживанням алкоголем — нічим іншим, окрім хронічного стресу.

Версія про те, що захворювання серця є наслідком втрачання контролю над ситуацією, пояснює спорадичний характер виникнення серцево-судинних захворювань. Стає зрозумілим, чому люди, які обіймали високі керівні посади і виснажували себе протягом усього життя ненормованою роботою, отримують інфаркт невдовзі після того, як виходять на пенсію, коли, здавалося б, життя стало простим і спокійним. Від роботи на керівних посадах колишній начальник переходить до другорядного домашнього клопоту — вигулювання собаки, миття посуду в оселі, де господарством і ним самим тепер керує дружина. Так само можна пояснити явище «відкладеного захворювання», коли серцевий напад стається, наприклад, не під час святкування чи важливого іспиту, що вимагає від людини самоконтролю й уваги, а коли вже все минулося і контроль непотрібний. Також стає зрозумілим, чому безробіття і черги за соціальною допомогою — це шлях на лікарняне ліжко. Жоден вожак мавпячої зграї не досяг такого успіху в контролі за субординацією своїх підлеглих, як його досягли соціальні працівники, демонструючи свої переваги над тими, хто звертається до них за допомогою. Цей самий ефект втрати контролю пояснює феномен, що в сучасних будівлях, де вікна можна тільки прочинити або ж вони не відчиняються зовсім, люди часто почуваються гірше і більш пригніченими, ніж у старих будівлях, де людина може відчинити вікно так, як їй заманеться.

Після наведених фактів доцільним буде повторити думку про те, що наскільки наш спосіб життя залежить від вроджених

біологічних особливостей організму, настільки й організм залежить від наших свідомих рішень і місця у суспільстві.

Інші стероїдні гормони поводяться так само, як кортизол. Рівень тестостерону корелює з агресивністю. Однак що від чого залежить: агресивність від рівня тестостерону чи навпаки? Наша матеріалістична свідомість підказує, що тестостерон мав би керувати агресією. Та, як виявилося в дослідах з бабуїнами, залежність протилежна. Агресивна поведінка передує підвищенню вмісту тестостерону в крові. Думка керує тілом, а тіло керує геномом (Sapolsky R. M. 1997. *The trouble with testosterone and other essays on the biology of the human predicament*. Touchstone Press, New York).

Тестостерон так само пригнічує імунну систему, як і кортизол. Це пояснює, чому в багатьох видів самці більше схильні до захворювань і вмирають раніше, ніж самки. Через пригнічення імунітету тестостероном організм стає більш чутливим не лише до мікроорганізмів, а й до великих паразитів. Спостереження проводилися над ґедзями — паразитичними мухами, що відкладають яйця під шкіру оленям та великій рогатій худобі. Личинки мух потім розвиваються під шкірою, утворюючи нориці на тілі тварин, аж поки не завершиться їхній цикл розвитку і вони знову не перетворяться на мух. Північні олені в Норвегії найбільше страждають від цих паразитів, та, як показали дослідження, ґедзі вражають самців значно частіше, ніж самок. У середньому на дворічних самцях виявляють утричі більше нориць із личинками оводів, ніж на самках, тоді як кастровані олені уражаються не частіше самок. Схоже розподілення частоти уражень було виявлено для найрізноманітніших паразитів, зокрема одноклітинного збудника хвороби Шагаса. За деякими даними, у хронічній формі цією хворобою страждав Чарльз Дарвін. Заразитися нею Дарвін міг під час своєї подорожі до Чилі, місцями, де живуть кліщі — переносники цієї протозойної інфекції. Симптоми, від яких потім довго лікувався Дарвін у Європі, дуже нагадують картину хронічної форми цього захворювання. Якби він був жінкою, йому б не довелося так

страждати (Folstad I., Karter A. J. 1992. Parasites, bright males and the immunocompetence handicap. *American Naturalist* 139: 603–622).

Ми недарма згадали Дарвіна, адже саме його теорія висвітлює призначення стероїдних гормонів. Біологічне значення явища пригнічення імунної системи тестостероном пояснюється теорією статевого добору — різновидом природного добору. У своїй другій книжці про еволюцію, «Походження людини», Дарвін пише, що так само, як селекціонер виводить різновиди голубів, ретельно добираючи пари для схрещування, самки просувають еволюцію виду, добираючи партнера для парування. Протягом багатьох поколінь, віддаючи перевагу самцям з певними характеристиками, самки змінюють форми тіла, розміри, колір і шлюбну пісню самців свого виду. Саме так Дарвін пояснює появу яскравого довгого хвоста у павича, про що вже йшлося в розділі, присвяченому статевим хромосомам X і Y. Через сотню років, у 70-х і 80-х роках минулого століття, завдяки серії експериментальних і теоретичних праць вдалося підтвердити версію Дарвіна про те, що поява яскравих хвостів і оперення, оленячих рогів, а також солов'їні трелі та розміри самців — результат активного або пасивного вибору самок.

Але чому? Яку перевагу бачить самка у довгому хвості самця чи в його гучному голосі? Дві провідні теорії обговорюються в дискусіях. У першій передбачається, що дотримання самками загальної тенденції виду у виборі самців сприяє продовженню роду. Якщо самка обере партнером «непривабливого» самця, то її сини також будуть непривабливими для інших самок, а відтак у них народиться менше дітей, ніж могло би бути. Інша гіпотеза, на якій я пропоную зупинитися в цьому розділі, полягає в тому, що яскраві зовнішні ознаки самця можуть свідчити про високу якість його генів. Зокрема, це може вказувати на високу стійкість організму самця до інфекцій і паразитів, що переважають у місцевості, де проживає вид. Самець ніби каже всім, хто здатний його почути: «Погляньте, який я сильний, я здатний відростити довгий

хвіст або голосно співати, бо я нечутливий до малярії чи до глистів». Через те, що тестостерон пригнічує імунітет і робить самця більш чутливим до всіх хвороб, таке повідомлення самця є правдивим. Якби він не був таким здоровим, він давно б уже помер від інфекцій. Недаремно всі вторинні статеві ознаки, зокрема крислаті роги, довгі хвости, яскраве оперення та гучна шлюбна пісня, безпосередньо пов'язані з рівнем тестостерону в крові. Якщо самцеві вдалося так накачати себе тестостероном, що він виглядає яскравіше та привабливіше за інших, та ще й досі не помер від жодної інфекції, то він справді є володарем напрочуд корисного генотипу, який вартий того, щоб його передали наступним поколінням. Виходить так, що імунна система ніби маскує всі переваги і недоліки геному. Тестостерон відсуває цю перешкоду і дає змогу самці зазирнути просто в геном (Zuk M. 1992. The role of parasites in sexual selection: current evidence and future directions. *Advances in the Study of Behaviour* 21: 39–68).

Така версія статевого добору називається «теорією імунокомпетентної вразливості». Відповідно до цієї теорії ефект пригнічення тестостероном імунної системи — не випадковість, а закономірність. Самець не може стати привабливим для самок, не заплативши за це більшою вразливістю своєї імунної системи. Здавалося б, що самець, який здатний «відростити хвіст», не зашкодивши своєму імунітету, мав би залишити більше потомства і перемогти в еволюційному змаганні інших самців. Однак це не так. Слабкий самець «з великими рогами» передасть наступним поколінням «слабкі» гени, що призведе до вимирання його роду.

І все ж щось незрозуміле і непоясниме є в цій теорії та в її невідворотності. Чому організм має бути влаштований так, що стероїдні гормони обов'язково пригнічують імунітет? Це означає, що тільки-но щастя припиняє вам усміхатися, ваш організм поспішає поставити вам підніжку, послаблюючи імунітет і роблячи вас більш схильними до інфекцій, онкології та серцево-судинних захворювань. І щойно самець тварини почне битися з конкурентом

за самку або намагатиметься вразити її своїм зовнішнім виглядом, тестостерон вже тут як тут, підточує його сили і скорочує життя. Чому?

Багатьом вченим ця загадка не давала спокою, та однозначної відповіді й досі немає. Пол Мартін (Paul Martin) у своїй книжці з психонейроімунології *The sickening mind* («Хвора уява») обмірковує два можливих пояснення цього феномена, і сам-таки й спростовує обидва припущення. Перша гіпотеза полягає в тому, що зв'язок між стресом, гормонами та імунітетом є хибним. Пригнічення імунітету відбувається зовсім з інших непрямих причин. Мартін зазначає, що це пояснення феномена, виявленого з високою сталістю у багатьох організмів, украй незадовільне. У складній взаємозалежній системі, якою є живий організм, дуже рідко трапляються «випадкові» явища. Якби пригнічення організму було лише прикрою випадковістю, то цей шкідливий побічний ефект вже давно був би усунений в процесі еволюції.

Інше пояснення полягає в тому, що пригнічення імунітету відбувається не через гормони, а тому, що організм не може впоратися зі стресом. Існує гіпотеза, що наші предки за життя не зазнавали таких сильних і тривалих стресів, як сучасні люди, тож організм просто не спроможний опиратися їм. Утім середовище проживання бабуїнів та павичів порівняно з їхніми предками не змінилося. І все ж у них, як, власне, і в усіх інших організмів, збільшення стероїдів у крові закономірно призводить до послаблення імунітету.

У своїх умовиводах Мартін доходить висновку, що проблема взаємозв'язку стресу та імунітету є надзвичайно складною і потребує глибокого вивчення. Я так само не маю відповіді на це запитання. Можливо, правильною є гіпотеза Майкла Дейвіса (Michael Davies), яка полягає в тому, що депресія була потрібна задля збереження енергії в умовах браку їжі — один з найбільш поширених стресових факторів для всіх організмів. Можливо також, що імунодепресивний ефект кортизолу спричинений тим, що за

хімічним складом він дуже близький до тестостерону. А згубний вплив тестостерону на організм самців може бути результатом каверз «жіночих» генів, які допомагають самкам дібрати кращого партнера. Інакше кажучи, цей феномен міг з'явитися внаслідок статевого антагонізму, про який йшлося в розділі 7, коли розглядалися хромосоми X і Y. Поки вчені перебувають у стані розгубленості, ви можете самі обрати те пояснення, яке вам більше до вподоби.

Хромосома 11

ІНДИВІДУАЛЬНІСТЬ

Ми легко відрізняємо раси людей за багатьма ознаками: кольором шкіри, розрізом очей, формою волосся, — і водночас кожна людина є індивідуальною та неповторною. Якимось дивним чином спільність та індивідуальність людей сплелися разом в одному геномі. Ми всі схильні до стресів, і під впливом стресів у всіх нас підвищується вміст кортизолу в крові, який абсолютно однаково пригнічує імунну систему. Абсолютно однаково у клітинах наших організмів вмикаються і вимикаються гени у відповідь на зовнішні стимули. І попри те всі ми різні. Декотрі флегматики — декотрі крутьки. Інші лякливі — декому потрібен ризик. Дехто з нас ініціативний — дехто сором'язливий. Хтось мовчазний — хтось балакучий. Ми називаємо ці особливості індивідуальними відмінностями. Цей термін охоплює дещо більше, ніж риси характеру, — це вроджені індивідуальні елементи характеру.

Щоб розібратися з генами індивідуальності, відкладемо гормони вбік і перейдемо до хімічних сполук головного мозку, хоча відмінності між цими сполуками та гормонами дуже відносні. На короткому плечі хромосоми 11 знаходиться ген D_4DR, що кодує рецептор дофаміну — специфічного білка, який синтезується в певних відділах головного мозку. Цей білок вбудовується в мембрану нервової клітини в тому місці, де вона стикається з іншою нервовою клітиною (*синапс*). Призначення білка полягає в уловлюванні маленької молекули дофаміну, яку одна нервова клітина посилає

інший. Дофамін — це нейромедіатор. Нейромедіатори вивільняються в синапсах збудженою нервовою клітиною, щоб передати збудження суміжній нервовій клітині. Щойно молекули нейромедіатора приєднаються до відповідних рецепторів, клітина починає генерувати електричний імпульс, який проходить клітинною мембраною до наступного синапса, де під впливом імпульсу починається впорскування нейромедіаторів у міжсинаптичний простір. Так працює наш мозок: електричний сигнал генерує хімічний сигнал, який трансформується в новий електричний сигнал. Завдяки тому що в організмі використовується близько півсотні різних хімічних медіаторів, націлених на різні рецептори, нервова клітина може функціонувати в багатоканальному режимі, забезпечуючи інформаційний зв'язок між різними процесами. Хоча аналогія між мозком і комп'ютером вельми поверхова, принципи передавання інформації є цілком зіставними. Кожна нервова клітина споряджена надчуттєвими хімічними перемикачами, за допомогою яких відбувається перерозподіл електричних сигналів.

Активна експресія в нервовій клітині гена D_4DR свідчить про те, що цей нейрон належить до одного з дофамін-залежних каналів головного мозку. Ці канали беруть участь у багатьох процесах, зокрема контролюють рух крові головним мозком. Брак дофаміну веде до апатії, депресії і навіть до розвитку хвороби Паркінсона. Миша з пошкодженим геном дофаміну вмирає з голоду, цілковито втративши рухливість. Та якщо їй у мозок ввести шприцом хімічний аналог дофаміну, на якийсь час до неї повернеться життєва активність. Надлишок дофаміну в мозку, навпаки, робить мишу вкрай допитливою і нерозважливою. Багато наркотичних речовин справляють стимулюючий ефект на синтез дофаміну, а стабільно високий вміст дофаміну в мозку призводить до шизофренії та галюцинацій. У дослідах на мишах було показано, що кокаїн сильно підвищує вміст дофаміну в ділянці мозку, яку називають центром задоволення (*nucleus acumbens*). Миші так сильно залежали від кокаїну, що відмовлялися від їжі заради чергової дози.

Так само і щури з підведеними до «центру задоволення» мозку електродами безперервно тиснули на важіль, що посилав імпульси в мозок, забувши про їжу. Та якщо їм у мозок вводили хімічний інгібітор дофаміну, вони швидко втрачали цікавість до «важеля задоволення».

Інакше кажучи, дофамін відіграє роль стимулятора мозку. Якщо дофаміну замало, людина втрачає ініціативу та внутрішню мотивацію, якщо забагато — людині все швидко набридає і вона починає шукати нових пригод. Вочевидь, рівень дофаміну закладає індивідуальні відмінності між людьми. Дін Хамер (Dean Hamer), перш ніж розпочати пошуки гена пригод, зазначив: «Час зрозуміти, чим відрізняються одне від одного Лоренс Аравійський і королева Вікторія». У процесах синтезу, регулювання метаболізму та сприйняття дофаміну беруть участь багато білків, ще більше генів контролюють розвиток мозку, тож ніхто, а Дін Хамер і поготів, гадки не мав, що буде знайдено той єдиний ген, який керує прагненням пригод. І ніхто не думав, що вплив цього гена на характер буде таким прямолінійним.

Дін Хамер згадує королеву Вікторію, яка є символом консервативної Англії, та Лоренса Аравійського (Edward Lawrence, більше відомого як Lawrence of Arabia) (1888–1935), британського військового діяча, який прославився своїм успішним посередництвом між британськими військами та арабськими племенами, повсталими проти турецького панування в 1916 році. Лоренса Аравійського вважають національним героєм не лише в Англії, а й у деяких країнах Близького Сходу, попри прозорі натяки Хамера щодо чуток про нетрадиційну дружбу Лоренса й одного юного шаха.

Першою та найяскравішою генетичною відмінністю між людьми з різними характерами, яку змогли встановити в лабораторії Річарда Ебштейна (Richard Ebstein's laboratory), був ген D_4DR на хромосомі 11. Всередині гена D_4DR знаходиться повторювана ділянка — мінісателіт завдовжки у 48 «букв», який повторюється від

2 до 11 разів. У більшості з нас в гені знаходиться 4–7 копій мінісателіта, тоді як в деяких людей може бути 2–3 або 8, 9, 10 і 11 копій. Що більше копій, то менш ефективно рецептор вловлює молекули дофаміну. «Довгий» ген D_4DR є передумовою слабкої чутливості нейронів до дофаміну, а «короткий» ген — підвищеної чутливості.

Хамер з колегами вирішили дізнатися, як люди з «довгим» геном відрізняються за характером від людей з «коротким» геном. Таким чином, вони поставили перед собою зворотне завдання порівняно з тим, яке вирішував Роберт Пломін, намагаючись відшукати ген, відповідальний за рівень інтелекту (див. розділ 6). Хамер же, навпаки, йшов від виявленого гена до відмінностей у характері. Він протестував 124 добровольці на схильність до авантюр і пригод, а потім порівняв структуру гена D_4DR в їхніх хромосомах.

Еврика! Хамер з'ясував, що учасники експерименту (Хамер визнавав, що вибірка зі 124 добровольців замала для забезпечення достовірності статистичних даних), у яких була одна або дві копії «довгих» генів (нагадаємо, що в кожного з нас по дві однакові хромосоми, тому й гени у нас парні), відзначалися більш авантюрним характером порівняно з тими, у кого в геномі було по два «коротких» гени. «Довгим» вважали ген, у якому було більше шести копій мінісателіта. Хамер побоювався, що відкритий ним ген може виявитися, як він сам казав, «геном китайських паличок». Цей термін стосується одного жартівливого твердження: люди з геном блакитного кольору очей зазвичай погано вправляються з китайськими паличками для їжі. Звісно, ніхто всерйоз не стверджуватиме, що між блакитними очима та вмінням користуватися паличками є генетичний зв'язок. Так склалося історично, що європейці з блакитними очима надають перевагу виделці. Річард Левонтін (Richard Lewontin) використовував іншу аналогію: той факт, що в людей, яким подобається вишивання, зазвичай немає хромосоми Y, не свідчить про те, що хромосома Y заважає вишиванню.

Тож, аби уникнути прихованого суспільно-культурного впливу на чистоту експерименту, Хамер повторив свої дослідження

у Сполучених Штатах Америки, вивчивши характери членів однієї сім'ї. І знову було виявлено пряму залежність: шукачі пригод мали у своєму геномі один або два «довгих» гени D_4DR. Цього разу побічним культурним впливом можна було знехтувати, позаяк члени однієї сім'ї зростали і розвивалися в одному й тому самому соціальному середовищі. Відмінності в характерах, найімовірніше, мали генетичне підґрунтя.

Було запропоновано таке пояснення: люди з «довгими» генами D_4DR менш сприйнятливі до дофаміну, тому мозок задля отримання необхідного рівня відчуттів має наражати організм на більш глибокі переживання, натомість звичайним людям цілком вистачає вражень від звичайного життя. Щоб продемонструвати, до яких пригод штовхає людей «довгий» ген D_4DR, Хамер провів дослідження в середовищі гомосексуалістів і бісексуалів. Виявилося, що до бісексуальних стосунків, тобто до кохання з представниками як своєї, так і протилежної статі, були схильні люди з «довгим» геном D_4DR. Чоловіки як традиційної, так і гомосексуальної орієнтації, у 5 разів частіше змінювали свої сексуальні вподобання і шукали чогось новенького, якщо у них у геномі була одна або дві копії «довгих» генів (Hamer D., Copeland P. 1998. *Living with our genes*. Doubleday, New York).

Нам усім добре знайомі ці типажі людей: енергійні шукачі пригод і переконані консерватори, які відкидають все нове. Вочевидь, у перших на 11-й парі хромосом лежать «довгі» гени D_4DR, а у других — «короткі» варіанти цих генів. Хоча, звісно, в житті все складніше. За даними Хамера, ген D_4DR лише на 4% зумовлює характер. Він вважає, що схильність до пригод на 40% є вродженою рисою характеру, і є ще з десяток генів, мутації в яких впливають на цю якість. Та й сам характер людини визначається ще багатьма індивідуальними нахилами. Якщо припустити, що й решта рис характеру залежать від варіацій генів, то тоді таких генів має бути щонайменше півтисячі. І це лише варіабельні гени. До них ще варто додати чисельні консервативні гени, які

змінюються вкрай рідко, однак ці зміни також можуть вплинути на характер людини.

Такою є генетика поведінки. Тепер очевидно, що слід украй обачливо ставитися до відкриття генів, які керують поведінкою, бо будь-який із цих генів буде лише одним із півтисячі. Безглуздо за одним геном робити прогноз щодо того, якою виросте людина. Та вже найближчим часом техніка дасть змогу легко визначати мутації в генах ще до народження дитини, і, цілком можливо, знайдуться жінки, які захочуть позбутися плода, якщо в ньому той чи інший ген характеру відрізнятиметься від стандарту. Так можна буде перебирати без кінця, адже з-поміж півтисячі генів обов'язково знайдеться двійко «паршивих». Будь-які спроби управління спадковістю задля виведення досконалої людини будуть згубними для людства. Перебираючи ген за геном і відбраковуючи мутантні, ми зрештою залишимося без варіантів, навіть якщо вибиратимемо серед мільйонів людей. Ми всі тією чи іншою мірою мутанти. Сподіватимемося лише, що геном виявиться надто складною і заплутаною штукою, що можновладним ревнителям генетичної чистоти буде не до снаги в ньому розібратися і вибрати гени для сортування людей.

Отже, як з'ясувалося, риси характеру — це спадкові ознаки, та попри те є методи, абсолютно далекі від генетики, які дають змогу подолати генетичні вади. У мавп було помічено, що матері лякливих і соромливих дитинчат насильно змушують малюків брати участь в іграх і спілкуватися з іншими членами зграї, внаслідок чого вроджена сором'язливість швидко минає. А в людей і поготів за допомогою правильного виховання можна перебороти вроджені вади характеру. Як не дивно, але знання про те, що негативні риси характеру успадковуються, не заважає, а допомагає переборювати їх. Троє психотерапевтів, дізнавшись із публікацій про генетичне підґрунтя характеру, змінили тактику лікування надмірно сором'язливих і нерішучих людей. Замість того щоб намагатися побороти сором'язливість, вони почали навчати пацієнтів, щоб ті

не соромились своїх вроджених нахилів та отримували задоволення від життя. Виявилося, що такий підхід діє. Пацієнти відчували полегшення, почувши, що їхній характер вроджений, тобто природний, а не негативна риса, набута внаслідок неправильного виховання. Парадоксально, але коли людей запевнили, що їхня поведінка є нормальною, і їм дозволили поводитися відповідно до власних нахилів, це суттєво підвищило їхню самооцінку і сприяло налагодженню живого спілкування у групі. Відтак, пояснюючи людині, що її сором'язливість є спадковою, їй можна допомогти позбутися надмірної сором'язливості. Психоаналітики, які консультують сімейні пари, також зауважили, що конфлікти у родині легше вирішити, якщо пояснити подружжю, що риси характеру, які дратують обох, є вродженими. Тож їх важко усунути, натомість можна знайти спосіб жити разом, оминаючи гострі кути. Батьки гомосексуалістів також легше сприймають вибір власних дітей, якщо знають, що це вроджена схильність, а не результат неправильного виховання. Усвідомлення того, що риси характеру є вродженими, прибирає емоції та дає змогу розуму знайти рішення проблеми (Efran J. S., Greene M. A., Gordon D. E. 1998. Lessons of the new genetics. *Family Therapy Networker* 22: 26–41).

Припустимо, ви задумали вивести породу одомашнених лисиць, які були б дружніми до людей. Метод відомий впродовж століть: у кожному виводку потрібно добирати найтемніших цуценят, залишаючи їх для спарювання. За кілька років ви матимете більш-менш одомашнених лисиць з темним хутром. Цей дідівський спосіб лише у 80-х роках минулого століття набув нового змісту, вказавши на взаємозв'язок між біохімією мозку та індивідуальністю. Психолог із Гарварда Джером Каган (Jerome Kagan) керував групою дослідників, які вивчали проблему соромливості у підлітків. Вони з'ясували, що ознаки відлюдкуватості й надмірної сором'язливості виявляються вже в чотиримісячному віці, тож уже тоді можна сказати, якою буде дитина в 14 років, а поведінка підлітка дає всі підстави для висновку, яким він буде в дорослому

віці. Виховання може багато що змінити, проте деякі найглибші індивідуальні особливості все ж збережуться.

Ну то й що? Навряд чи кого здивує той факт, що соромливість є вродженою властивістю лише найідейніших прихильників соціального детермінізму. Однак дослідники помітили, що соромливість зазвичай супроводжують інші несподівані ознаки. Сором'язливі люди часто бувають блакитноокими (в дослідженні вивчалися лише вихідці з Європи), схильними до алергії, високими і худими, з вузьким обличчям, прискореним серцебиттям і підвищеним обміном речовин. Усі ці ознаки контролюються групою нейронів у ділянці, яку в ембріонів називають нервовим валиком і з якої згодом розвивається мигдалина мозочка. У цих клітинах для передавання сигналів використовується один і той самий медіатор — норадреналін — речовина, яка нагадує дофамін. Усі ці ознаки є так само більш характерними для нордичного характеру. Каган припустив, що люди цього типу виникли в процесі еволюції під час льодовикового періоду, оскільки підвищений обмін речовин давав їм змогу краще зносити холод. Підвищений обмін речовин спричиняється посиленою секрецією норадреналіну в мигдалині мозочка, що, зі свого боку, призводить до розвитку супутніх рис характеру — флегматичності та соромливості, а також до блідості шкіри. Як і в лисиць — що світліша тварина, то більш ляклива (Kagan J. 1994. *Galen's prophesy: temperament in human nature.* Basic Books, New York).

Якщо Каган має рацію, то високі худі люди з блакитними очима більше за інших бояться начальства. Кмітливий начальник відділу кадрів може взяти на озброєння цю ознаку, коли підбиратиме нових підлеглих. Та ми й без того стикаємося з фактами генетичної дискримінації людей під час влаштування на роботу. Кадрові агентства зазвичай повідомляють, що їм потрібні «комунікативні співробітники, здатні легко налагоджувати ділові стосунки» — усе це успадковані якості. Яким жахливим стане світ, якщо у відділах кадрів підприємств висуватимуть претензії до кольору очей.

Утім, психологічна дискримінація аж ніяк не краща за фізичну. Чомусь вважається, що таким якостям, як комунікабельність і налагодження партнерських стосунків, можна навчитися. Насправді ж ці якості залежать від вродженої роботи хімічних медіаторів у мозку, тобто заборона на професію за індивідуальними якостями характеру нічим не відрізняється від заборони на працю за ознакою кольору очей.

Дофамін і норадреналін належать до моноамінів. Є ще один важливий для роботи мозку та розвитку індивідуальності моноамін — серотонін. Його вплив на мозок доволі різноманітний. Якщо вміст серотоніну в мозку людини збільшений, вона стає аж надто цілеспрямованою і педантично акуратною, що може призвести до нервових розладів. Критично високий вміст серотоніну призводить до обсесивно-компульсивного розладу. Полегшити стан хворого можуть препарати, які блокують серотонін у мозку. Брак серотоніну робить людей імпульсивними. Саме з нестачею серотоніну пов'язують злочини в стані афекту та самогубства. Слід зазначити, що серотонін чинить різну дію на чоловіків і жінок.

В медицині для лікування розладів метаболізму серотоніну використовують препарат «Prozac», хоча досі точно невідомо, як він діє. За теорією, висунутою винахідниками препарату в компанії *Eli Lilly*, «Prozac» перешкоджає реабсорбції серотоніну нейронами, внаслідок чого концентрація серотоніну в мозку підвищується.

Eli Lilly and Co. — найбільша фармацевтична компанія у штаті Індіана, США. Заснована в 1876 році військовим лікарем І. Ліллі. Хоча механізм дії препарату «Prozac» невідомий, є дані про те, що у пацієнтів, які приймають його, виявляється схильність до суїциду. Черговий скандал стосовно препарату «Prozac» спалахнув через самогубство віце-президента однієї із компаній у США Тіма Вітцака (Tim Witczac) у 2005 році після 5-місячного курсу лікування цим антидепресантом, про що багато писала американська і світова преса. У ролі обвинувача виступила вдова Вітцака (Witczac K. 2005. Trouble in Prozac Nation. *Fortune* 152: 154–156).

Підвищення вмісту серотоніну позбавляє нападів депресії та безпричинного гніву. Навіть найпохмуріший песиміст за допомогою серотоніну перетворюється на оптиміста. Однак є думка, що «Prozac» чинить протилежний вплив: знижує чутливість нейронів до серотоніну. На хромосомі 17 лежить ген білка, який транспортує серотонін крізь клітинну мембрану. Часті зміни були відзначені не в самому гені, а в активаційній послідовності — фрагменті ДНК, який лежить безпосередньо перед геном. Призначення цього фрагмента полягає в управлінні швидкістю експресії гена. Довжина фрагмента також може змінюватися внаслідок зменшення або збільшення кількості повторів субодиниці довжиною у 22 «букви». Ця «фраза» зазвичай повторюється 14–16 разів. Майже кожен третій із нас несе в своїх хромосомах дві пари «довгого» гена, який вирізняється тим, що повільніше «вимикається» клітиною. Через це у таких людей в нейронах виявляється більше транспортерів серотоніну, що призводить до активнішого поглинання серотоніну клітинами. Такі люди рідше страждають на неврастенію, і з ними легше знайти спільну мову незалежно від того, яку вони мають стать, расу чи освіту.

Зваживши на ці дані, Дін Хамер дійшов висновку, що серотонін, радше, сприяє розвитку почуття занепокоєння і пригніченості, а не позбавляє депресії. Він назвав серотонін хімічним паском для покарання мозку. Проте більшість спостережень свідчать про протилежний вплив серотоніну: утихомирює нас невеликий надлишок серотоніну, а не його нестача. Наприклад, цікавий зв'язок встановили вчені між пристрастю до солодких снеків та зимовою сонливістю. Було помічено, що в зимові вечори у деяких людей зростає потяг до солодкого, зокрема до насичених вуглеводами снеків. У тих-таки людей було виявлено підвищену сонливість. Для відновлення сил їм доводилося спати довше, ніж зазвичай. Імовірно, знов ідеться про якусь генетичну меншість у північноєвропейських країнах, хоча ген «зимової сонливості» наразі не виявлено. Було запропоновано

таке пояснення цього явища. Внаслідок скорочення світлового дня в мозку починає вироблятися багато мелатоніну — гормона, який налаштовує мозок на сон. Мелатонін синтезується із серотоніну, відтак вміст серотоніну в мозку скорочується. Аби швидко підняти рівень серотоніну, мозку потрібен його хімічний попередник триптофан. Транспортування триптофану до клітин стимулюється інсуліном. А для того щоб підшлункова залоза почала виробляти більше інсуліну, потрібні вуглеводи — солодкі снеки (Wurtman R. J., Wurtman J. J. 1994. Carbohydrates and depression. In: Masters R. D., McGuire M. T. (eds), *The neurotransmitter revolution*, p. 96–109. Southern Illinois University Press, Carbondale and Edwardsville).

Ви вхопили суть? Отже, зимовими вечорами ви їсте солодке печиво і шоколад, щоб потішити мозок порцією серотоніну. Вміст серотоніну в мозку можна регулювати за допомогою дієти чи зміненням способу життя. Наприклад, дієта і пігулки для зниження вмісту холестерину в крові водночас знижують вміст серотоніну. Цікавий факт: майже всі дослідники, які вивчали вплив на людей ліків і дієти, що мали б зменшити ризик серцево-судинних захворювань, спостерігали збільшення кількості самогубств і нещасних випадків у тих, хто приймав ліки. Підсумувавши результати досліджень, вчені порахували, що антихолестеринові ліки скорочують смертність на 14%, натомість смертність від нещасних випадків, спричинених депресивним станом пацієнтів, зростала на 78%. Оскільки нещасні випадки і самогубства трапляються не так часто, як інфаркти, то в цілому цей курс лікування подовжує життя, але такий побічний ефект варто враховувати лікарям, тим паче, що від людини, яка перебуває в депресивному стані, можуть потерпати й оточуючі. Ще 20 років тому було помічено, що в імпульсивних, асоціальних і депресивних людей, зокрема в ув'язнених, ґвалтівників та невдалих самогубців, уміст холестерину в крові нижчий за середній. Тож не дивно, що Юлій Цезар остерігався худого Кассіуса.

Автор має на увазі трибуна Кассіуса Херея, який організував змову проти Юлія Цезаря.

Побічний ефект ліків, що знижують рівень холестерину в крові, зазвичай заперечується лікарями як статистичний артефакт, однак є багато свідчень на користь цього, які не можна просто проігнорувати. Наприклад, асоціація MrFit проводила відповідні дослідження в семи різних країнах упродовж семи років. Спостереження охопили в цілому 351 000 осіб. Було відзначено, що в різних вікових групах смертність людей, у яких істотно підвищено вміст холестерину в крові, перевищує середню, але відповідає смертності в людей з істотно зниженим вмістом холестерину. До того ж у другій групі серед причин смертності на перше місце виходять нещасні випадки, самогубства і вбивства. Якщо виокремити в одну групу чверть чоловіків з найменшим вмістом холестерину, а в іншу — чверть чоловіків з найвищим його вмістом, то в першій групі частота самогубств буде вчетверо вищою, ніж у другій. Уміст холестерину в крові значно менше впливає на психіку жінок. Я не пропоную повернутися до щоденної яєчні, однак варто пам'ятати, що надмірне зниження вмісту холестерину в крові є небезпечним для однієї частини людства, так само як підвищення вмісту холестерину в крові є небезпечним для іншої частини людства. В обох випадках йдеться про меншість. Більшості здорових людей дієти нічим не загрожують, проте й користі від них небагато. Дієта та ліки від холестерину потрібні лише тим, у кого є генетична схильність до накопичення холестерину в судинах.

Зв'язок між вмістом холестерину й агресивною поведінкою певно зумовлений наявністю серотоніну. Це було доведено експериментами на мавпах. У медичній школі Бауман-Грей (Bowman Gray Medical School) у Північній Кароліні Джей Каплан (Jay Kaplan) з колегами посадили вісім макак на дієту з низьким вмістом холестерину, але з достатнім вмістом жирів та інших необхідних речовин. Дев'ять контрольних мавп отримували звичайну

їжу з високим вмістом холестерину. Дуже швидко вміст серотоніну в мозку піддослідних мавп знизився удвічі. Рівень агресивності та кількість сутичок між членами піддослідної групи зріс на 40% у мавп обох статей. Отже, брак серотоніну спричиняє агресивну поведінку в мавп, і той самий чинник стає причиною асоціальної поведінки чи самогубств у людей. Певна річ, якби в кожного з нас на лобі був лічильник, що показує вміст серотоніну в мозку, то ми б точно знали, зустрівшись з якою людиною варто завчасно перейти на інший бік вулиці (Kaplan J. R. et al. 1996. Influence of dietary lipids on agonistic and affiliative behavior in *Macaca fascicularis. American Journal of Primatology* 38: 333–347).

Утім, прийняття рішення щодо необхідності носити такі датчики на лобі викликало б законні протести в оточуючих, адже це суперечило б громадянським правам і свободам людини. Рівень серотоніну в мозку залежить від багатьох чинників, зокрема соціальних. Що вища ваша самооцінка і що більш значущою є ваша роль у суспільстві, то вищий вміст серотоніну в мозку. Ті самі досліди на мавпах показали, що соціальні стосунки — один із найважливіших чинників, що впливають на метаболізм серотоніну в мозку. Найвищий вміст серотоніну було зафіксовано у домінантних особин у зграї, і рівень гормону знижувався відповідно до зниження рангу в ієрархії зграї. Що тут причина, а що — наслідок? Спочатку вважали, що біохімія мозку керує поведінкою: багато серотоніну — більше волі до перемоги. Та виявилося — все навпаки. Вміст серотоніну залежав виключно від того, ким відчувала себе мавпа у зграї (Raleigh M. J., McGuir M. T. 1994. Serotonin, aggression and violence in vervet monkeys. In Masters R. D., McGuire M. T. (eds), *The neurotransmitter revolution*, p. 129–145. Southern Illinois University Press, Carbondale and Edwardsville).

Всупереч поширеній думці, висока позиція на соціальних сходах призводить до зниження агресивності навіть у мавп вервет. Лідери зовсім не обов'язково мають бути великими, злими й агресивними. Високого статусу можна досягти завдяки вмінню

примирювати родичів і знаходити союзників. Їх вирізняє спокійна впевненість у собі. Вони менш імпульсивні, менш схильні до того, щоб розглядати пустощі й помилки інших як агресію проти себе. Мавпи відрізняються від людей, однак, як зауважив Майкл Макгуїр (Michael McGuire) з Каліфорнійського університету в Лос-Анджелесі, будь-хто, навіть дитина, з першого погляду може визначити вожака зграї мавп: він статечний і величавий, спокійний, упевнений в собі — всі риси, які ми б воліли бачити у своєму керівникові. Немає жодного сумніву, що така поведінка лідера визначається високим вмістом серотоніну в мозку. Якщо у зграї відбувається зміна влади і лідер стає підлеглим, у нього миттєво знижується вміст серотоніну і радикально змінюється характер. У людському суспільстві вміст серотоніну в мозку так само залежить від соціального статусу. Зміщення з керівної посади знижує рівень серотоніну, а просування службовими сходами підвищують його.

З-поміж людей часто побутує спрощено-карикатурне уявлення про спадковість і біохімію. Варто зазначити, що вроджений низький вміст серотоніну в мозку не робить з людини злочинця. Біохімія так само вдовольняє свідомість, як і свідомість біохімію. Схожий приклад ми вже розглядали в попередньому розділі, коли йшлося про кортизол. Настрій, думки, індивідуальність і поведінка перебувають під контролем як внутрішньої біохімії, так і соціальних стосунків. Події в навколишньому світі можуть прямо впливати на біохімію через регулювання експресії окремих генів.

З іншого боку, немає підстав сумніватися в тому, що всі типи темпераменту, чи то флегматики, чи то холерики, є вродженими. Завдяки тому що нейромедіатори працюють неоднаково, люди по-різному сприймають одні й ті самі соціальні події. Є гени, мутації в яких впливають на швидкість синтезу серотоніну, на чутливість рецепторів серотоніну, на те, як нейрони в різних ділянках головного мозку реагують на серотонін. Нападів зимової депресії може зазнавати людина з надто чутливою системою регуляції

синтезу мелатоніна, і це одразу ж позначається на вмісті серотоніну в мозку. Таких прикладів прямого і побічного впливу можна навести ще дуже багато. Відома одна данська сім'я, в якій чоловіки у трьох поколіннях були злочинцями. Ви вже, звісно, здогадалися, що тут-таки був виділений шкідливий ген. У всіх членів родини було виявлено мутацію на хромосомі X. Змінений ген відповідає за синтез моноаміноксидази А. Моноаміноксидаза бере участь у метаболізмі серотоніну, поділяючи його на складові компоненти. Не виключено, що змінення цього білка штовхало членів згаданої вище родини на злочинний шлях, хоча оголошувати ген моноаміноксидази геном «злочинів», певно, було б надто примітивним. Мутації в цьому гені відбуваються вкрай рідко і не виявлені в інших засуджених за злочини, тож наразі складно сказати, яку роль змінена моноаміноксидаза відіграє у формуванні характеру.

Цей факт ще раз показує, яке місце в розвитку нашої індивідуальності займають вроджені зміни в біохімії мозку. Однак вплив серотоніну на поведінку врівноважується впливом соціуму і подій навколишнього світу на вміст серотоніну в мозку. Деякі люди більш чутливі до того, що відбувається навколо них, ніж інші. Такою є складна природа взаємовідносин між генами і людьми, де всі елементи системи чинять однаковий вплив одне на одного. Немає і не може бути детермінізму ані з боку генів, ані з боку соціуму. В процесі еволюції гени розвивалися таким чином, щоб не лише керувати поведінкою, а й бути чутливими до сигналів із зовнішнього середовища.

Хромосома 12

ІНДИВІДУАЛЬНИЙ РОЗВИТОК

Багато що в нашому житті є аналогом того, що вже є у природі. Кажани використовують сонари, серце працює як насос, око подібне до фотокамери, природний добір відповідає методу проб і помилок, ген — це рецепт приготування білка, мозок складається із провідників (аксонів) і перемикачів (синапсів), гуморальна система працює за принципом зворотного зв'язку, імунна система діє як контррозвідка, а розвиток організму нагадує розвиток економіки країни. Є ще безліч прикладів дивовижної схожості та збігів. Хоча деякі аналогії є доволі схематичними, вони дають нам змогу легше збагнути прийоми і технології, за допомогою яких матінка-Природа вирішує свої численні проблеми. Багато технічних рішень ми знайшли самостійно, і лише після цього стало зрозуміло, як працює природа.

Та наразі ми змушені відійти від царини простих і звичних аналогій, щоб вирушити в незвідані землі. Одне з найдивовижніших, чудових і загадкових явищ природи, яке відбувається без зайвих зусиль і якому немає жодної аналогії в технічному світі людини, — це розвиток організму з мікроскопічного клубочка живої матерії — запліднeної яйцеклітини. Спробуйте уявити собі комп'ютер, чи принаймні комп'ютерну програму, здатну на таке перетворення. Навіть якщо Пентагон сконцентрує всі свої

фінанси і збере тисячі кращих умів в пустелі Нью-Мексико, навряд чи їм вдасться винайти бомбу, яка б самостійно збиралася з гори металу й купи вибухівки, хоча кролики в цій самій пустелі щодня успішно справляються з таким завданням.

Жодні інші аналогії не дають нам змоги збагнути, як природі вдалося здійснити цей подвиг. Де той виконроб, який керує розвитком яйцеклітини, і де заховано план розвитку? Якщо відкласти наразі версію про Правицю Господню, то стає очевидним, що план знаходиться всередині яйцеклітини. Здається незбагненним, що складно організований організм може утворитися з неорганізованої протоплазми. Тож не дивно, що кілька століть тому були дуже популярними *теорії преформації*. Завдяки буйній уяві дослідники спромоглися розгледіти всередині сперматозоїда маленького *гомункулуса*. Теорія преформацій, як зауважив ще Аристотель, лише заганяє проблему вглиб, бо не пояснює, яким чином у сперматозоїді зміг з'явитися складно організований гомункулус. Пізніші теорії були не кращими, хоча наш давній знайомий Вільям Бетсон несподівано близько підійшов до відповіді. Він припустив, що розвитком організму керує впорядкована низка частинок або сегментів всередині яйцеклітини. Для процесу розвитку він запропонував термін *гомеозіс*. У 70-х роках минулого століття до справи взялися математики та запропонували численні формули, теорію стоячої хвилі й інші складнощі. Математики помилялися. Природа знайшла набагато простіше рішення, хоча точність і висока надійність процесу розвитку організму вражає уяву. І тут не обійшлося без генів — саме вони відіграють роль виконробів і хранителів плану, записаного в цифровому форматі. Велика група генів, які управляють розвитком, лежить посередині хромосоми 12. Виявлення цих генів і відкриття принципу їхньої роботи — це, мабуть, один із найбільших інтелектуальних призів, здобутих сучасною генетикою, після того як було зламано код ДНК (Bateson W. 1894. *Materials for the study of variation*. Macmillan, London).

Яйцеклітина справляє враження неорганізованого згустку протоплазми. Аж ось здійснюється низка поділів клітини, і виникають дві осі симетрії, що проходять від передньої частини ембріона до задньої та від спини до живота. У дрозофіл і жаб інструкції ембріону надходять від материнських клітин, які вказують, де в ембріона має бути голова, а де зад. У мишей і в людини асиметричність у розвитку виникає пізніше, і ніхто точно не знає як саме. Ймовірно, критичним моментом є прикріплення згустку клітин до стінки матки.

У дрозофіл і жаб асиметричний розвиток здійснюється під управлінням градієнтів різних речовин, синтезованих материнськими клітинами. Жодних сумнівів, що у ссавців розвиток ембріона так само контролюється хімічними градієнтами. Кожна клітина ембріона аналізує хімічний склад рідини навколо себе, надсилає інформацію у свій навігаційний міні-комп'ютер і отримує відповідь: «Я знаходжуся в нижній частині організму ближче до живота». Завжди корисно знати, де ти перебуваєш.

Та знати про місцезнаходження — це лише початок. Ще необхідно дізнатися, що потрібно робити в тій точці організму, де клітина виявила свою присутність. За це відповідає низка *гомеозісних* генів. Отримуючи сигнали із зовнішнього середовища, ці гени запускають програму розвитку вихідної клітини, перетворюючи її на клітину крила або нирки. Безумовно, всередині клітини немає ніяких планів та інструкцій, усе простіше: рецептор вмикає один ген, що спричиняє серію вмикань інших генів, а ті запускають наступні гени і так далі крок за кроком. Людині легше зрозуміти розвиток згідно з планом чи за інструкціями, ніж уявити собі довгий і складний шлях від яйцеклітини до організму як децентралізований самоврядний процес, яким він власне і є. Кожна клітина організму містить у собі весь геном, тож немає потреби чекати на команди від когось іще. У кожній клітині достатньо інформації для самостійного розвитку. Важливо лише правильно визначити свої координати в організмі. Нам складно

уявити такий шлях самоорганізації, адже ми звикли, що в нашому суспільстві всі рішення приймає уряд. Можливо, нам варто було б спробувати жити інакше (Tautz D., Schmid K. J. 1998. From genes to individuals: developmental genes and the generation of the phenotype. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 353: 231–240).

Мухи дрозофіли завдяки короткому циклу розвитку та невимогливості стали улюбленим об'єктом досліджень для генетиків ще на початку минулого століття. Ми маємо подякувати величезній кількості цих комах за відкриття базових принципів генетики. Саме на дрозофілах було показано, що хромосоми містять у собі одиниці спадковості — гени, і саме на цих комахах Мюллер відкрив явище мутагенезу, спричиненого рентгенівським опроміненням. Серед мутантних мух, отриманих таким чином, вчені почали виявляти екземпляри з порушеннями в розвитку організму: з лапками замість вусиків або додатковою парою крил замість дзижчалець. Ці зміни вказували, що щось не те коїться з гомеозісними генами.

Наприкінці 1970-х років двоє німецьких дослідників, Крістіана Нюсслайн-Фольгард (Christiane Nüsslein-Volhard) та Ерік Вішаус (Eric Wieschaus), вирішили описати і вивчити всі відомі мутації розвитку у дрозофіл. Вони додавали в живильне середовище для мух мутагенні речовини і відбирали екземпляри, у яких лапки, крила та інші частини тіла не зазнали мутацій. Поступово почала вимальовуватися цілісна картина з генів різного масштабу. Стало зрозуміло, що в геномі у дрозофіли є «стратегічні» гени, які контролюють розвиток основних частин тіла: голови, грудей і черевця. Інші «тактичні» гени визначають розвиток лапок, вусиків і крил на основних частинах тіла. І, нарешті, «локальні» гени контролюють окремі сегменти чи ділянки на тулубі та кінцівках мухи. Інакше кажучи, гомеозисні гени дрозофіли поділені на артілі та бригади зі своїми виконробами і керівниками, між якими весь організм мухи розподілено на зони відповідальності

(Nüsslein-Volhard J., Wieschaus E. 1980. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila. *Nature* 287: 795–801).

Відкриття було цілком несподіваним. Раніше вважалося, що кожна частина тіла розвивається самостійно відповідно до сигналів від сусідніх органів. Ідея про те, що для кожної частини тіла є свій генетичний план розвитку, здавалася дивною і неправдоподібною. Та ще більше сюрпризів принесло відкриття і розшифровка самих цих генів. Це відкриття було визнане одним із найяскравіших досягнень науки у XX столітті. Вчені виявили кластер із восьми гомеозісних генів, зібраних разом на одній хромосомі. У наукових статтях їх називають *Hox*-генами. Але найдивнішим було те, що кожен із генів контролює розвиток певного сегмента тіла дрозофіли, до того ж на хромосомі ці гени лежать у тому порядку, в якому йдуть один за одним сегменти тіла. Перший ген контролює розвиток рота, другий — передньої частини голови, третій — задньої частини голови, четвертий — шийного сегмента, п'ятий — грудей, шостий — передньої половини черевця, сьомий — задньої половини черевця і восьмий — окремих частин на черевці. Виявилося, що не лише гени, а і їхня послідовність на хромосомі не терпить змін.

Щоб оцінити всю несподіваність цього відкриття, варто знати, як байдуже організм ставиться до розміщення інших генів на хромосомах. У цій книжці я цілеспрямовано добирав гени на хромосомах, щоб увести їх у логічну канву книжки. Та в передмові я попередив вас, щоб ви не попалися на цей гачок, — у розподілі генів між хромосомами немає і не може бути жодної логіки. Іноді організму буває корисно, щоб один ген знаходився поряд з іншим, однак ці союзи вкрай нестійкі. Щодо гомеозісних генів, то це, мабуть, єдиний випадок, коли послідовність генів на хромосомі має сенс.

На черзі вже був наступний сюрприз. У 1983 році група вчених з лабораторії Волтера Герінга (Walter Herring) у Базелі виявила, що всі гомеозисні гени містять всередині однакову послідовність

із 180 нуклеотидів. Її назвали *гомеоблоком* (*homeobox*). Спочатку це видалося дивним: якщо всі гени однакові, то чому один дає команду на розвиток лапок, а інший — на розвиток вусиків? Та, вочевидь, ці команди зашифровані в іншій частині генів. У всіх електроприладів є вилка для під'єднання до електричної мережі. Неможливо відрізнити тостер від лампи, якщо дивитися лише на вилку електроживлення. Аналогія між гомеоблоком і вилкою підключення до електромережі виявилася дуже близькою. Гомеоблоку відповідає фрагмент білка, за допомогою якого цей білок може прикріплятися до молекули ДНК і вмикати чи вимикати інші гени. Всі гомеозисні гени виявилися прописами регуляторних білків, роль яких полягає в управлінні іншими генами.

Вчені використовували стабільну структуру гомеоблоків для пошуку гомеозисних генів в інших геномах так само, як лахмітник копирсається на смітнику в пошуках приладів з вилками електроживлення. Колега Герінга Едді де Роберті (Eddie de Robertis), діючи, радше, інтуїтивно, виявив серед генів жаби такі, в яких містилася послідовність нуклеотидів, що нагадувала гомеоблок. Згодом вчений взявся до генів миші. І тут знайшлися гени майже з такою ж ділянкою ДНК зі 180 «букв». Так само, як і у дрозофіли, в геномі миші ці гени були об'єднані в кластери (різниця полягала в тому, що було виявлено чотири кластери гомеозисних генів) і навіть більше, у кластері гени були організовані в тому самому порядку: спереду — «ген голови», ззаду — «ген хвоста».

Виявлена гомологія між мишею та дрозофілою була доволі несподіваною, адже це означало, що для правильного розвитку ембріонів всіх організмів важливим є не лише наявність потрібних генів, а і їх правильна послідовність на хромосомі. Ще більше вразило те, що гомеозисні гени мухи та миші були схожими. Так, перший ген в кластері у дрозофіли, названий *lab*, був абсолютно схожий на перші гени трьох кластерів у геномі миші: *ai*, *bi* та *di*, — і всі наступні гени у кластері відповідали своїм аналогам в обох геномах (McGinnis et al. 1984. A homologous protein coding sequence

in *Drosophila* homeotic genes and its conservation in other metazoans. *Cell* 37: 403–408; Scott M., Weiner A. J. 1984. Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the *Antennapedia*, *Ultrabithorax*, and *fushi tarazu* loci of *Drosophila*. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 81: 4115–4119).

Є, звісно, й відмінності. У геномі миші 39 *Hox*-генів, організованих у чотири кластери, і в кінці кожного кластера є по п'ять додаткових генів, яких немає у дрозофіли. Кластери також відрізняються між собою. Деякі гени представлені в одних кластерах і пропущені в інших. Однак схожість гомеозисних генів мухи і миші таки розбурхує уяву. Це відкриття було таким несподіваним, що багато ембріологів навіть не ставилися до нього серйозно. Було надто багато скептицизму і розмов про те, що відкриття є результатом сильного перебільшення випадкових збігів. Один вчений згадував, що коли вперше почув про це відкриття, то відразу ж відкинув його як «чергову божевільну ідею Герінга». Та дуже скоро стало зрозуміло, що Герінг не жартував. Джон Меддокс (John Maddox), редактор журналу *Nature* (*Nature* — найбільш рейтинговий і авторитетний міжнародний біологічний журнал — *прим. ред.*), назвав це відкриття найважливішим за останні роки в генетиці. Ембріологи мали б низько вклонитися дрозофілі. У геномі людини також є *Hox*-кластери. Та сама кількість, що й у миші, і один із них — кластер C — лежить на хромосомі 12.

Із цього відкриття можна зробити два основних висновки: один еволюційний, а інший прикладний. З погляду еволюції стає очевидною спільність походження багатоклітинних організмів від одного предка, в якому більш як 530 мільйонів років тому вже використовувався такий механізм управління розвитком ембріонів. Цей механізм виявився таким вдалим, що він зберігся незмінним у всіх гілках еволюції, що виходять від цього стовбура. Всі сучасні організми, навіть такі чудернацькі, як морські їжаки, містять в геномах одні й ті самі кластери гомеозисних генів. Хоч би як ми

відрізнялися від мухи чи морського їжака, наші ембріони розвиваються за одним і тим самим механізмом. Неймовірний консерватизм генів ембріогенезу став повною несподіванкою абсолютно для всіх. Прикладний аспект відкриття полягав у тому, що з'явилася впевненість у можливості використання знань про генетику дрозофіли, накопичених протягом десятиліть, для пояснення і вивчення роботи геному людини. Ще й досі вчені знають значно більше про генетику дрозофіли, ніж людини, бо геном мухи набагато компактніший. До того ж завжди були сумніви щодо того, чи можна застосовувати закономірності, виявлені на дрозофілах, до людини. Тепер очевидно, що базові генетичні механізми є більш консервативними, ніж це можна було припустити. З'явилася можливість крізь призму геному дрозофіли пролити світло на геном людини.

Вражаючу схожість було виявлено між іншими генами, які беруть участь в управлінні розвитком ембріона. Раніше вважалося, що голова — це винахід хордових, у яких з'явилися спеціальні гени, що контролюють розвиток черепно-мозкової коробки з переднього краю тіла. Але тепер стало відомо, що дві пари генів миші, які контролюють розвиток мозку — *Otx* і *Emx*, — точно відповідають генам дрозофіли, які так само контролюють розвиток голови мухи. Ген дрозофіли, несправедливо названий геном безоких, який управляє розвитком очей мухи, виявився ідентичним відповідному гену миші, який дістав ім'я *pax-6*. Геноми миші та людини такі схожі, що все сказане вище стосується також людини. Муха і людина — це лише варіації проекту побудови тіла, який був розроблений ще в нашого червоподібного спільного предка, який жив у кембрійський період. У всіх його нащадків одні й ті самі гени виконують певну роботу. Звісно, є деякі розбіжності, інакше нас не можна було б відрізнити від мух. Однак вражаючі зовнішні відмінності стали результатом незначних варіацій основного механізму.

Винятки виявилися навіть більш переконливими, ніж саме правило. Наприклад, у мухи є два гени, які керують диференціацією

спинної (дорзальної) і черевної (вентральної) частин тіла. Один ген називають *декапентаплегальним* — тобто експресія цього гена вказує клітинам, що вони знаходяться в дорзальній частини тіла, тож мають розвиватися відповідним чином. Інший ген називають коротким *гаструлярним*, і він чинить на клітини протилежний вплив. У жаб, мишей і, цілком імовірно, у нас із вами, є такі самі гени. «Текст» одного гена — BMP_4 — подібний до «тексту» декапентаплегального гена дрозофіли, а інший ген — *chordin* — відповідає короткому гаструлярному гену. Дивує те, що в мишачих генів спрямованість дії протилежна, якщо порівнювати з мушачими аналогами. Ген BMP_4 керує розвитком вентральної частини тіла, а ген *chordin* — дорзальної. Це свідчить про те, що артроподи і хордові перекинуті з живота на спину відносно одне одного. Колись у них був спільний предок, у якого вже був вентрально-дорзальний диморфізм тіла. Хтось із його нащадків почав повзати на животі, а хтось — на спині. Зараз складно сказати, чий спосіб повзання був «правильніший». Вочевидь нашому далекому предку було байдуже, яким боком повзати. Це вже згодом у його нащадків з'явилися кінцівки з того боку, де вони були потрібні. Зупинимося трохи на цьому місці, та віддамо належне великому французькому досліднику Етьєну Жоффруа Сент-Ілеру (Étienne Geoffroy Saint-Hilaire), який ще в 1822 році передбачив цей феномен, спираючись на свої спостереження за розвитком ембріонів, а також на той факт, що центральний нервовий стовбур у комах знаходиться з боку черева, а у хордових — зі спини. Впродовж 175 років цю гіпотезу відкидали. Вчені вважали, що нервові системи хордових і комах виникли та розвивалися паралельно й незалежно одна від одної. Однак тепер стало зрозуміло, що Сент-Ілер мав рацію (Arendt D., Nubler-Jung K. 1994. Inversion of the dorso-ventral axis? *Nature* 371: 26).

Подібність генів розвитку була вражаючою, тож вчені отримали змогу провести неймовірні експерименти. Вони змогли зруйнувати за допомогою цілеспрямованого мутагенезу один із гомеозісних генів дрозофіли і вставити у яйцеклітину відповідний ген

людини. З яйцеклітини розвинулася нормальна муха. Цей експериментальний метод називають *генетичною комплементацією*. Виявилося, що *Hox*-ген із геному людини комплементарний гену мухи, так само, як і мишачі гени *Otx* і *Emx*. Чужі регуляторні гени функціонували так добре, що за зовнішніми ознаками неможливо було відрізнити, в яких мухах працювали власні гени, а в яких — чужі (Sharman A. C., Brand M. 1998. Evolution and homology of the nervous system: cross-phylum rescues of *otd*/*Otx* genes. *Trends in Genetics* 14: 211–214).

Це був тріумф гіпотези про цифрову природу генетичного коду. Гени — це програмні модулі, які можна запустити у будь-якій системі, бо в них використаний один і той самий програмний код і вони виконують одну й ту саму роботу. Навіть через 530 мільйонів років незалежного розвитку наші «комп'ютери» можуть розпізнати і запустити «мушачі програми» і навпаки. Аналогія живого організму з комп'ютером є доволі вдалою. Часи кембрійського еволюційного вибуху 540–520 мільйонів років тому були добою експериментування з дизайном багатоклітинних організмів, так само, як 80-і роки минулого століття були добою експериментування з архітектурою комп'ютерів. У ранньому кембрії, ймовірно, виникли перші гомеозисні гени. Щасливі власники цих генів стали спільними предками для хордових, комах і багатьох інших організмів, які населяють тепер нашу планету. Нашими родоначальниками були заокруглені плоскі черви (*roundish flat worm* — гіпотетична проміжна ланка між плоскими і більш досконалими кільчастими червами), що копошилися в доісторичній багнюці кембрію. На той момент, ймовірно, вони були лише однією з численних форм життя, а їхні нащадки успадкували всю Землю. Складно сказати, чи були гомеозисні гени кращим технічним рішенням, чи то був лише вдалий маркетинг, і хто в кембрії обставав за *Apple*, а хто за *Microsoft*.

Познайомимося ближче з одним із *Hox*-генів на хромосомі 12. Ген C_4 людини є аналогом гомеозісного гена *dfdy* дрозофіли, і в

мухи він контролює розвиток ротової частини голови. «Текст» цього гена в людини подібний до відповідних генів у решті трьох *Hox*-кластерах: A_4, B_4 і D_4, а в миші цим генам відповідають свої гени у чотирьох кластерах: a_4, b_4, c_4 і d_4. У ембріонів миші ці гени працюють у клітинах, з яких згодом розвивається шийний відділ: шийні хребці та нервова трубка спинного мозку всередині них. Якщо за допомогою спрямованої мутації зруйнувати один із цих генів, то один або кілька шийних хребців будуть змінені. Зміни в хребцях доволі специфічні. Всі шийні хребці в нормі відрізняються один від одного. Змінений хребець виглядатиме так само, як попередній. Інакше кажучи, гени Hox_4 потрібні для того, щоб зробити наступний хребець не схожим на попередній. Якщо зруйнувати два гени Hox_4, то половина хребців будуть зміненими, якщо три — зміни торкнуться ще більшої кількості хребців. Виходить, що чотири гени справляють на розвиток шийного відділу хребта кумулятивний ефект. У напрямку від голови до куприка гени послідовно долучаються до роботи та допрацьовують базовий дизайн хребця, надаючи йому такої форми, якої потребує ця частина організму. Завдяки наявності чотирьох пар генів організм людини і миші надійніше контролює процес розвитку, ніж єдиний *Hox*-кластер у дрозофіли.

Стало також зрозуміло, чому у хребетних кількість генів у *Hox*-кластері наближається до 13, а у дрозофіли їх лише вісім. У хребетних є ще хвіст — продовження хребта над анальним отвором з безліччю своїх хребців. У комах такого складно організованого хвоста немає. Додаткові гени в кластері *Hox* у людини і миші, яких немає у дрозофіли, потрібні для програмування хребців хвоста або куприка. В процесі еволюції, коли наші мавпячі предки позбавилися хвоста, відбулося інгібування відповідних генів, які функціонують у миші.

Ми наблизилися до найцікавішого питання: чому у всіх організмів гени в кластері *Hox* впорядковані у чітко визначений спосіб — перший ген для голови, а останній для хвоста? Остаточної

відповіді на це запитання наразі немає, проте є правдоподібні гіпотези. Перший ген у кластері не лише вмикається в передньому відділі тіла, а й першим із генів кластера долучається до роботи. Тож до численних генів, які вмикає перший *Hox*-ген, варто також додати другий *Hox*-ген, і так за ланцюжком. Справді, розвиток ембріонів усіх організмів розпочинається з голови. Відповідно, гени в кластері *Hox* розташовані в тій послідовності, в якій вони включаються в роботу. Гени ніби передають естафетну паличку один одному. Якщо ми розглянемо ускладнення організму тварин в процесі еволюції, то побачимо, що еволюція проходила в тому самому напрямку: поступово ускладнювалися кінцівки і задня частина тулуба, тим часом як голова залишалася головою. Тож у послідовності *Hox*-генів відображується ще й еволюція видів, що відповідає відомому твердженню Ернста Геккеля (Ernst Haeckel): «онтогенез повторює філогенез», тобто ембріон розвивається в тій послідовності, в якій відбувався розвиток і ускладнення предкових форм цього виду (Duboule D. 1995. Vertebrate *hox* genes and proliferation — an alternative pathway to homeosis. *Current Opinion in Genetics and Development* 5: 525–528; Krumlauf R. 1995. Hox genes in vertebrate development. *Cell* 78: 191–201).

Ернст Геккель (1834–1919), німецький зоолог, основоположник біології індивідуального розвитку та екології. Відомий також своїми расистськими поглядами, які надихали Гітлера під час написання *Mein Kampf*. Онтогенез — розвиток окремої особини; філогенез — походження та еволюція виду.

Hox-гени лише дають відмашку розвитку ембріона, встановивши для нього осі розвитку від голови до хвоста і від спини до живота. Завдяки послідовному, розтягнутому в часі вмиканню генів гомеозісного кластера кожен із них працює у своєму сегменті тіла. Тепер вже в сегментах кожен *Hox*-ген запускає каскад регульованих ним генів розвитку, більшість із яких самі є регуляторами інших генів. Відтак кожен сегмент тіла розвивається за

своїм індивідуальним планом, тому вони й відрізняються один від одного. Якісь сегменти перетворюються на кінцівки, якісь — на крила. Поліморфізм органів і частин тіла досягається не лише за рахунок різноманіття регуляторних генів, а й завдяки тому, що один і той самий сигнал по-різному інтерпретується в різних частинах тіла. Візьмемо, до прикладу, вже знайомий нам декапентаплегальний (*decapentaplegic*) ген дрозофіли. Регуляторний білок, який синтезується під його контролем, управляє як розвитком лапок мухи, так і розвитком крил. Цей ген, зі свого боку, запускається білком іншого гена, названого *hedgehog* (їжак). Робота цього білка полягає в тому, що він взаємодіє з іншим білком, який блокує промоторну частину декапентаплегального гена, і змушує його звільнити промотор і розблокувати ген. Ген *hedgehog* належить до так званих сегментно-полярних генів, тобто він працює в усіх сегментах тіла, та лишень в їхніх дистальних (крайніх) частинах. Якщо в ембріоні дрозофіли у сегменті, в якому утворюються крила, перенести частинку з краю сегмента в середню його частину, то в мухи виростуть «дзеркальні» крила з двома зрощеними фронтальними половинками посередині та двома задніми віялами з боків.

Тож не дивно, що у гена *hedgehog* є аналоги в геномах як людини, так і птахів. У нас і в курей є три схожих гени: *sonic hedgehog* (їжак Зонік), *indian hedgehog* (індійський їжак) і *desert hedgehog* (пустельний їжак), які виконують одну й ту саму роботу. (Через назви генів може скластися враження, що генетики мають хворобливу уяву. У генетичних каталогах ви знайдете гени з іменами *tiggywinkle* (стрибаючий молюск) і цілі сімейства генів під загальною назвою *warthog* (бородавочник, або в даному разі, скоріше, «бородавчаста свиня») і *groundhog* (ім'я гена можна перекласти як «земляна свиня», але так англійською називають багатьох тварин — від бабака до трубкозуба). Щодо генів-їжаків, то таку назву вони дістали завдяки зовнішньому вигляду дрозофіли з дефектним геном *hedgehog*.) Так само, як у дрозофіли, призначення

гена *sonic hedgehog* та його партнерів полягає у тому, щоб встановити в кінцівках осі фронтально-дорзальної асиметрії. В ембріона спочатку формуються симетричні відростки кінцівок і лише під впливом генів сімейства *hedgehog* відбувається диференціація кінцівки на передню та задню частини. На курячих ембріонах проводили такий експеримент. У точно визначений час у 24-годинного курячого ембріона мікроскопічний клубочок ембріональних клітин змочували в суспензії білка хеджхог і обережно під мікроскопом вставляли в середню частину зачаток майбутнього крила. В результаті так само, як у дрозофіли, виростали здвоєні крила. Кожне з них становило собою пару крил, зрощених фронтальною частиною з оперенням, яке стирчало вперед і назад від середньої лінії крила.

Ім'я *hedgehog* (їжак) носить ціле сімейство генів індивідуального розвитку. Перший ген цього сімейства виявили у 1978 році нобелівські лауреати Ерік Вішаус і Крістіана Нюсляйн-Фольгард. Таку назву було запропоновано, позаяк мутантна дрозофіла була вкрита дрібними щетинками, що зробили її схожою на їжака. Всі решта генів *hedgehog* отримали імена відповідно до назв видів їжаків, за винятком гена *sonic hedgehog*, названого так на честь героя комп'ютерних ігор кота *Sonic the Hedgehog*.

Таким чином, у птахів і мух ген *hedgehog* визначає передню і задню частини крила. У ссавців цей ген відповідає за правильний розвиток пальців на кінцівках. У кожному ембріоні людини здійснюється трансформація безпалого зачатка в п'ятипалу кінцівку. Але точнісінько така сама трансформація відбулася близько 400 мільйонів років тому з плавниками риб, які вийшли на берег. Цей факт одночасно підтвердили і результати палеонтологічних відкриттів, і спостереження за розвитком ембріонів під контролем *Hox*-генів.

Вивчення еволюції кінцівок почалося в 1988 році з виявлення в Гренландії скам'янілостей акантостега (*Acanthostega*). Напівриба-напівссавець, що вимерла 360 мільйонів років тому, вразила

вчених будовою восьмипалої кінцівки, яка нагадувала кінцівку суходільних тварин. Це був один із варіантів кінцівок, які природа апробувала на давніх рибах, давши їм змогу ступати мілководдям. Поступово, після аналізу численних скам'янілостей, почав висвітлюватися шлях еволюції від плавника риби до п'ятипалої кінцівки, яку маємо ми з вами. Спочатку з'явилися зігнуті в дугу кістки передпліччя, які стирчали вперед із грудної клітини. Згодом з кісток зап'ястка утворилися направлені назад кісточки пальців. Послідовність еволюційного розвитку кінцівок була відкрита після того, як вчені вишикували в ряд знайдені скам'янілості риб і перших суходільних тварин. І тут палеонтологи отримали експериментальне підтвердження своєї теорії від ембріологів. Виявляється, саме в такій послідовності в кінцівках функціонують гомеозисні гени. Спершу *Hox*-гени створюють градієнт експресії від вершини до основи зростаючого зачатка кінцівки, внаслідок чого в ній з'являються і розвиваються кістки плеча і зап'ястка. Потім у зап'ястку виникає новий градієнт експресії *hedgehog*-генів, перпендикулярний першому градієнту, який дає поштовх розвитку кісток пальців (Zimmer C. 1998. *At the water's edge*. Free Press, New York).

Зміни саме в гені *sonic hedgehog* призвели до того, що предки китів і дельфінів позбулися задніх кінцівок (Thewissen J. G. et al. 2006. Developmental basis for hind-limb loss in dolphins and origin of the cetacean bodyplan. *PNAS*, 103(22): 8414-8).

Hox-генами та *hedgehog*-генами не обмежується перелік генів розвитку ембріона. Багато інших генів, які визначають, що і де має рости, утворюють на диво надійну самоврядну систему: гени, що об'єднують і роз'єднують (*pax-genes* і *gap-genes*), і ще багато генів з дивовижними англо-німецько-японськими іменами, такі як *radical fringe* (залишкова бахрома), *even-skipped* (парно-пропущений), *fushi tarazu* (менша недовіра), *hunchback* (горбань), *krüppel* (каліка), *giant* (гігант), *engrailed* (зазублений), *knirps* (пузань),

windbeutel (флюгер), *cactus* (кактус), *huckebein* (кульгавий), *serpent* (змія), *gurken* (огірочок), *oskar* (оскар) і *tailless* (безхвостий). Читання сучасних статей з ембріології схоже на читання чергової новели Толкіна про пригоди гобітів. Доводиться опановувати масу нової термінології, аби зрозуміти, про що йдеться. І все ж генетика індивідуального розвитку цілком відповідає основним генетичним законам. Щоб осягнути розумом диво розвитку організму з однієї клітини, не потрібні були ні сучасна ядерна фізика, ні мудрована теорія хаосу, ні квантова динаміка, ні нові генетичні концепції. Так само, як і з генетичним кодом, проблема ембріонального розвитку, яка видавалася незбагненною загадкою, виявилася цілком з'ясовною послідовністю генетичних подій. Усе починається з градієнта хімічних речовин, які чинять вплив на яйцеклітину. Під впливом хімічних сигналів активізуються перші регуляторні гени, які визначають, де в ембріона перед і де зад. Потім послідовно від голови до хвоста вмикаються інші регуляторні гени, які надають кожному сегменту тіла свою функціональність і специфічність. Наступна хвиля генів встановлює фронтально-дорзальну полярність сегментів, і вже локальні регуляторні гени трансформують клітини в окремі органи і тканини. Виявилося, що процес ембріонального розвитку є доволі простим лінійним хіміко-механічним процесом радше в дусі Аристотеля, аніж Сократа. (Автор протиставляє матеріалістичний натуралізм Аристотеля ідеалізму Сократа. — *Прим. ред.*) Із простого хімічного градієнта виникає складний поліморфізм органів і тканин. Якими простими були принципи індивідуального розвитку, і яким складним та різноманітним виявився кінцевий результат. Попри простоту базових принципів природа все ще кидає виклик інженерам. Ще й досі людина не спромоглася сконструювати машину, яка б збирала сама себе із запчастин.

Хромосома 13

ІСТОРІЯ НАРОДІВ

Вражаюча одноманітність гомеозісних генів у червів, мух, курей і людей ще раз підкреслює спільність нашого походження від одного предка. Виявити цю подібність нам дало змогу знання генетичного коду — мови, якою записані прописи білків у генах. Ми порівняли «тексти» генів і виявили в них спільні «слова». Так само, але в іншій історичній перспективі, порівняння мов дає змогу простежити спільне коріння різних народів. Наприклад, італійська, французька, іспанська та румунська мови походять від латини — мови, якою говорили в Давньому Римі. Історію міграції народів можна вивчити, об'єднавши в дослідженні лінгвістичний і генетичний аналіз родинних зв'язків між людьми. Даремно історики нарікають на відсутність історичних документів, які свідчать про переселення якогось із народів у далекому минулому. Такі документи є. Це гени і мова, якою ми спілкуємось. Через причини, які я поступово буду розкривати в цьому розділі, хромосома 13 є чудовою відправною точкою для розмови про генеалогію людства.

У 1786 році англійський суддя в Калькутті сер Вільям Джонс (William Jones) скликав з'їзд Королівського азіатського товариства (Royal Asiatic Society) і оголосив про своє відкриття: давньоіндійська мова санскрит є прародичем латинської та грецької мов. Позаяк Джонс володів багатьма мовами, він виявив також подібність між санскритом і кельтською, готською та перською мовами. Джонс припустив, що всі ці мови мали спільне походження.

Причина, через яку Джонс дійшов такого висновку, — та сама, що дала змогу сучасним генетикам дізнатися про існування 530 мільйонів років тому заокруглених плоских червів — предків більшості сучасних тварин. Цією причиною була подібність слів. Наприклад, слово «три» звучить як «tres» латиною, «treis» — грецькою і «tryas» — на санскриті. Безумовно, на відміну від генетичної «мови» в живих мовах набагато простіше відбувається запозичення слів у народів, які живуть на суміжних територіях. Можна припустити, що слово «три» потрапило до санскриту з мов європейських народів. Однак подальші дослідження підтвердили слушність заяв Джонса. Усі ці народи на величезній території від Індії до Ірландії колись були одним народом і жили разом на одному терені. Потім в ході вікової історії міграцій спільна мова розпалася на діалекти, які стали самостійними мовами.

Порівнявши мови, ми навіть можемо припустити, якими були наші спільні предки. Індоєвропейці близько 8000 років тому почали мігрувати зі своєї обітної землі, якою дехто вважає сучасну Україну, проте, найімовірніше, це була територія сучасної Туреччини (у всіх індоєвропейських мовах є спільні корені слів, що позначають узгір'я та стрімкі гірські потоки). Наші предки займалися землеробством і скотарством — у всіх мовах є спільні слова, що позначають урожай, корів, овець і собак. Якщо взяти до уваги, що, згідно з археологічними даними, землеробство в ті часи лише зароджувалося у так званому розгіллі достатку — Сирії та Месопотамії, — то стає зрозумілим, що своєму успіхові в розселенні на двох континентах наші предки зобов'язані можливості користатися передовою технологією тих часів — умінням обробляти землю і вирощувати врожай. Та чи рознесли вони разом зі своєю мовою по далеких землях так само свої гени? До цього питання ми ще повернемося трохи згодом.

На батьківщині індоєвропейських народів — в Анатолії — зараз розмовляють турецькою мовою, яка не належить до індоєвропейської групи і з'явилася у цій місцевості завдяки диким вершникам

з безкраїх степів центральної Азії. Ці «алтайські» народи також мали передову технологію — вони розводили і використовували коней, про що свідчить не лише історія, а й їхня мова. У всіх народів алтайської групи багато спільних слів, пов'язаних з кіньми. Третя велика мовна група — уральська. Мовою цієї групи послуговуються народи півночі Росії, Фінляндії, Естонії та, як не дивно, угорці. Розселення цих народів відбувалося в кілька етапів, приблизно в той самий час, коли в Європі з'явилися індоєвропейці. Ймовірно, вони також володіли якоюсь передовою технологією, наприклад займалися розведенням північних оленів. У класичній формі уральська мова збереглася наразі лише у самоїдів — оленярів північно-західної частини Росії.

Та якщо ми копнемо глибше, то знайдемо свідчення того, що ці три групи мов — індоєвропейська, алтайська й уральська — також походять від однієї спільної мови, якою розмовляли народи Євразії близько 15 000 років тому. Зважаючи на спільні корені в усіх мовах, це був народ мисливців-збиральників, у яких ще не було свійських тварин за винятком, можливо, собаки (вовка). Немає загальної думки щодо того, які народи є їхніми прямими потомками. Російські лінгвісти Владислав Ілліч-Світич і Арон Долгопольський зараховували до афро-азіатської сім'ї ще й арабську мову та мови Північної Африки, натомість Джозеф Грінберг (Joseph Greenberg) зі Стенфордського університету виключає ці мови, але додає до цієї групи мови коряків і чукчів, які проживають у північно-східній частині Азії. Ілліч-Світич навіть написав невеличку поему невідомою давньою «ностратичною» мовою. Корені та звучання слів були виведені теоретично, на основі порівняльного аналізу афро-азіатської сім'ї мов.

Підтвердженням існування найдавнішої мови наших пращурів можуть бути окремі слова і буквосполучення, які майже не змінилися впродовж усіх цих тисячоліть. Наприклад, в індоєвропейських і уральських мовах, а також у монгольській, чукотській та ескімоській у слові «мені» присутній звук «м», а у слові

«ти» — звук «т». Безліч таких прикладів майже унеможливлює простий збіг. Можна з упевненістю сказати, що португальська і корейська мови походять від спільної предкової мови.

Яким був секрет успіху ностратичного народу, ми, певно, ніколи не дізнаємося. Можливо, ці люди першими додумалися використовувати собак під час полювання або винайшли лук і стріли. Можливо, причина їхнього успіху була не матеріальною, а полягала у більш досконалому суспільному устрої, наприклад у прийнятті рішень демократичним голосуванням. Поширившись на величезні терени, вони не знищили корінні народи, що проживали тут до них. Достовірно відомо, що баскська мова, деякі мови Кавказу і зникла етруська мова не належать до надсім'ї ностратичних мов, натомість простежуються чіткі зв'язки між цими мовами та китайською, а також мовою індіанців племені Навахо. Вони утворюють іншу надсім'ю мов на-дене. Ми впритул наблизилися до однієї спекулятивної ідеї. Відомо, що баски, які наразі збереглися в Піренейських горах (гори завжди були тими закапелками на шляхах великих переселень, де знаходили притулок потомки давно зниклих народів), колись населяли значно більшу територію, про що свідчать назви місцевостей. Цікаво, що ця територія збігалася із зоною поширення кроманьйонського наскального живопису. Чи є баскська мова і мова навахо лінгвістичними скам'янілостями перших кроманьйонців, які витіснили неандертальців із Євразії? Чи є носії цих мов прямими потомками мезолітичних людей, на зміну яким потім прийшли люди неоліту, які говорили індоєвропейськими мовами? Мабуть, ні, втім певна ймовірність все ж існує.

У 1980-х роках видатний італійський генетик Луїджі Лука Каваллі-Сфорца (Luigi Luca Cavalli-Sforza), натхненний відкриттями лінгвістів, поставив собі питання: а чи відповідають мовні межі генетичним? Межі поширення генів, безумовно, більш розмиті внаслідок змішаних шлюбів. Різниця між німцями і французами в генетичному плані менш очевидна, ніж відмінності в мові.

І все ж деякі закономірності почали проглядати. Зібравши безліч прикладів «класичного поліморфізму» генів у популяціях людей і обробивши ці дані за допомогою статистичного методу основних компонентів, Каваллі-Сфорца виявив у Європі п'ять центрів, з яких відбувалося поширення поліморфних генів різних типів. Плавний градієнт генетичного поліморфізму від південного сходу Європи в бік північного заходу відображує шлях переселення в Європу із Середньої Азії землеробів за часів неоліту. На шляху генетичного маршруту були виявлені археологічні свідчення — стоянки прадавніх землеробів, які з'явилися в Європі близько 9500 років тому. Цей генетичний тренд зумовлює 28% генетичного поліморфізму у сучасних європейців. Інший різкий градієнт поліморфізму на північному сході Європи відповідає розселенню народів уральської мовної групи. Впливом розселення цих народів пояснюється 22% варіювання генів у європейців. Третій градієнт, який удвічі слабший за попередній, розходиться концентричними колами від українських і донських степів. Цей градієнт відповідає розселенню кочівників, які прийшли в Європу за 3000 років до нашої ери з межиріччя Волги та Дону. Четверта зона генетичного різноманіття представлена численними вкрапленнями у Греції, Південній Італії та в Західній Туреччині і, ймовірно, відображує поширення античних грецьких мегаполісів у другому та першому тисячоліттях до нашої ери. Найцікавішим є ледь окреслений п'ятий центр поширення незвичайних генів у районі прадавньої країни басків у Північній Іспанії та в Південній Франції. Це зайвий раз підтверджує той факт, що баски є давнім донеолітичним народом, який вистояв під натиском індоєвропейців (Cavalli-Sforza L. 1998. The DNA revolution in population genetics. *Trends in Genetics* 14: 60–65).

Інакше кажучи, генетика підтвердила лінгвістичні гіпотези про те, що розселення і міграції давніх народів, озброєних новими технологіями, відіграли величезну роль в еволюції людства. Генетичні межі не такі різкі, як лінгвістичні, завдяки чому генетичний

аналіз дає змогу розкрити більше нюансів історії народів. Навіть у межах однієї країни генетичний поліморфізм часто збігається з мовним. Наприклад, у рідній для Каваллі-Сфорца Італії є острівці генетичного поліморфізму, які відповідають прадавній країні етрусків, Лігурії та Генуї, жителі яких розмовляють діалектом, який не має стосунку до індоєвропейської сім'ї мов та до давніх грецьких мегаполісів на півдні Італії. Висновок нехитрий: люди та їхня мова йдуть по землі разом.

Археологи можуть простежити час появи в Європі землеробів неоліту, кочівників та давніх мадярів. Як це відбувалося? Вони лише розширювали свої території чи мігрували? Потрапивши на нові землі, чи зустріли вони там корінне населення? Що сталося з корінним населенням: вони були всі знищені чи асимілювалися з чужинцями? Чи може чужинці одружилися з місцевими жінками, а чоловіків повбивали? А може, розселялися не люди, а їхня культура знаходила все більше прибічників, і разом з новими технологіями поширювалася й мова? Усі моделі можливі. Наприклад, в Америці XVI століття корінне населення було майже повністю знищено європейцями як в генетичному, так і в лінгвістичному плані, натомість у Мексиці в XVII столітті процес більше нагадував змішання. У XIX столітті в Індії поширилася англійська мова, проте це майже не супроводжувалося генетичним кровозмішенням.

Генетичний аналіз дає нам змогу краще зрозуміти, яка з моделей експансії більш придатна до прадавніх історичних подій. Плавний генетичний градієнт, спрямований від південного сходу на північний захід Європи, найкраще пояснюється моделлю дифузного проникнення в Європу перших землеробів неоліту. Гени землеробів з південного сходу змішувалися з генами корінного населення, тож генетичний поліморфізм поступово згладжується відповідно до того, як відбувалося просування на північний захід. Це вказує на численні змішані шлюби між чужинцями та корінним населенням. Каваллі-Сфорца припустив, що, найімовірніше,

чоловіки-землероби одружувалися з місцевими жінками із племен мисливців та збиральників, а не навпаки. Те саме наразі відбувається в центральній Африці між чорношкірими селянами та пігмеями, що провадять напівдикий спосіб життя у джунглях. Землероби, які могли прогодувати кілька дружин і ставилися до мисливців, як до дикунів, ніколи б не дозволили своїм дочкам вийти заміж за дикуна-мисливця, проте не гребували одруженням із красунею-дикункою.

Вторгнення більш розвинутої цивілізації супроводжувалося закріпленням на території нової мови. Шлюби між прибулими чоловіками та корінними жінками призводили до змішання всіх генів за винятком тих, які знаходяться на хромосомі Y. Так сталося на території сучасної Фінляндії. Фіни генетично майже не відрізняються від сусідніх народів, винятком є лише хромосома Y. Гени лише цієї хромосоми однозначно вказують на північноазійське походження фінів. Колись у далекому минулому на території сучасної Фінляндії з корінним індоєвропейським населенням відбулося нашарування мови уральської групи та уральської Y-хромосоми. Вельми цікавий факт був виявлений в ході популяційних генетичних досліджень. З'ясувалося, що швидкість поширення генів мітохондрій, що передаються тільки за жіночою лінією, в багато разів перевершує швидкість поширення чоловічих генів на хромосомі Y. Це пов'язано з тим, що в людському суспільстві зазвичай дружина йшла до чоловіка (або викрадалася) зі своєї родини, а не навпаки (Jensen M. 1998. All about Adam. *New Scientist*, 2142: 34–39).

Та чи причетна до всього цього хромосома 13? Так сталося, що на цій хромосомі опинився відомий ген $BRCA_2$, який також багато може розповісти про генеалогію людей. $BRCA_2$ був другим за ліком геном «раку молочної залози», виявленим у 1994 році. Доволі рідкісна мутація цього гена робить жінок більш схильними до цього захворювання. Ген було виявлено після вивчення кількох ісландських сімей, у яких в низці поколінь жінки страждали на рак

грудей. Ісландія — це унікальна природна генетична лабораторія, оскільки все її населення походить від невеликої групи норвежців, які висадилися тут у 900-х роках нашої ери. Рівень імміграції упродовж наступних століть був низьким. Тож родовід майже всіх 270 000 жителів острова бере початок від тих кількох тисяч норвежців, що з'явилися тут до настання «малого льодовикового періоду» середньовіччя. Одинадцять віків ізоляції та спустошливі епідемії XIV століття зробили острів заповідним місцем для ловців генів. Кілька підприємливих ісландських генетиків, які здобули освіту в США, повернулися на батьківщину і відкрили приватну клініку, де ісландські сім'ї за генетичними маркерами могли дізнатися про свій родовід.

У двох місцевих родинах часті випадки раку молочної залози простежувалися в багатьох поколіннях аж до 1711 року. В обох сім'ях була виявлена одна й та сама мутація — делеція (брак) п'яти «букв» в тексті гена $BRCA_2$ після 999-ї «букви». Інша мутація в цьому-таки гені — делеція 6174-ї «букви» — характерна для потомків євреїв ашкеназі. Приблизно 8% випадків раку молочної залози у єврейок ашкеназі у віці близько 42 років пов'язані з цією мутацією, і ще 20% випадків пов'язані з мутацією в гені $BRCA_1$, який знаходиться на хромосомі 17. І знову генетичні захворювання були спричинені тривалим інбридингом, хоча й не в таких масштабах, як в Ісландії. Генетична чистота євреїв пов'язана з багатовіковою практикою неприйняття іновірців і відмова від тих, хто одружився з чужоземкою. Найбільш послідовні іудеї, до яких належать євреї ашкеназі, також стали об'єктом уважного вивчення генетиків. У США навіть був створений комітет з попередження генетичних захворювань євреїв (The Committee for the Prevention of Jewish Genetic Disease), завданням якого, зокрема, було здійснювати генетичний аналіз крові у школярів. Згодом, коли діти дорослішають, перш ніж дозволити їм одружитися, шлюбні агенти запитують у базі даних результати аналізу, де вони зберігаються під анонімними індивідуальними номерами кожного школяра. Якщо

в обох молодят будуть виявлені однакові мутації, що призводять до хвороби Тея-Сакса (дитяче слабоумство) або до муковісцидозу, то в шлюбі молодим буде відмовлено. Практичні результати роботи цього комітету, який був гостро розкритикований у *New York Times* в 1993 році як «неоєвгенічний», вражають своєю ефективністю. Муковісцидоз був практично викоренений у єврейського населення США (відомості наводилися в інтернет-виданні HMS Beagle: *The Biomednet Magazine*, www.biomednet.com/hmsbeagle, issue 20, November 1997).

Таким чином, географія поширення генів становить не лише академічний інтерес. Хвороба Тея-Сакса є наслідком генетичної мутації, яка доволі часто трапляється у євреїв ашкеназі з причин, про які ми згадували, коли розглядали хромосому 9. Мутація Тея-Сакса на одній хромосомі робить людей дещо стійкішими до туберкульозу, що відображує історію життя і хвороб цього народу. Скупчені в гетто впродовж кількох останніх століть, євреї ашкеназі були найбільш схильні до туберкульозу, тож не дивно, що в їхньому геномі накопичилися гени, які стоять на заваді цьому захворюванню. Хоча ціною цього захисту було збільшення смертності дітей від генетичного захворювання.

Наразі немає такого простого пояснення факту поширення мутації на хромосомі 13 у ашкеназі, наслідком якої є рак молочної залози. Найімовірніше, у цього та в решти расових і етнічних особливостей геному є свій практичний сенс. Складання повної генетичної карти світу дасть змогу краще зрозуміти тенденції та процеси як давньої, так і новітньої історії людства.

Розглянемо два цікавих приклади: вживання алкоголю і молока. Здатність засвоювати спиртне у великих обсягах багато в чому залежить від роботи гена на хромосомі 4, який кодує синтез ферменту алкогольдегідрогенази. У багатьох людей є вроджена здатність у разі потреби стрімко нарощувати вироблення цього ферменту — наслідок важкої багатовікової практики. Люди, у яких цей фермент працював неналежним чином, деградували і вмирали від

алкоголізму. Здатність засвоювати спиртні напої була еволюційно прогресивною, бо спирт вбивав мікробів, які викликали спустошливі епідемії дизентерії та інших шлунково-кишкових інфекцій у середньовічних землеробів, що вели осілий спосіб життя. «Не пийте сирої води!» — попередять вас у будь-якому туристичному агентстві перед поїздкою в тропічні країни. Крім бутильованої води безпечними вважаються кип'ячена вода та спиртні напої. До XVIII століття включно багаті європейці пили лише вино, пиво, каву і чай. Вживання будь-яких інших напоїв загрожувало небезпекою кишкових інфекцій. (Небезпека минула, а звичка залишилась.)

Однак скотарі та кочівники, по-перше, не вирощували рослин, придатних для ферментації а, по-друге, не мали потреби у стерилізації напоїв, бо жили відособлено поблизу незабруднених природних джерел. Тож не дивно, що корінні жителі Австралії і Америки виявилися такими схильними до алкоголізму. В них немає ферментів, що швидко розщепляють етанол.

Схожу еволюцію пережив інший ген на хромосомі 1, відповідальний за синтез лактази. Цей фермент необхідний для розщеплення лактози — молочного цукру. Ми всі народжуємося з цим геном, який активно працює у дитячому віці. Однак у більшості людей, як і в усіх інших ссавців, цей ген вимикається у міру дорослішання. Це пояснюється тим, що ссавці вживають молоко лише в дитинстві. В подальшому немає сенсу витрачати енергію на синтез непотрібного ферменту. Та кілька тисяч років тому прадавні люди навчилися отримувати молоко від домашніх тварин, ставши родоначальниками молочної дієти. Однак виявилося, що смачне і корисне для дітей молоко дорослому організму важко перетравлювати через відсутність у нього лактази. Один із способів перетворення молока на дієтичну їжу полягав у тому, щоб дати бактеріям з'їсти всю лактозу, залишивши інші поживні речовини людині. Так з'явився сир, який містить мало лактози і однаково добре засвоюється як дітьми, так і дорослими.

Випадково внаслідок мутації в одному з регуляторних генів, чий продукт вимикав ген лактази, фермент почав синтезуватися впродовж усього життя. На радість виробників кукурудзяних і пшеничних пластівців, що їх подають на сніданок з молоком, більшість європейців успадкували цю мутацію. Близько 70% європейців легко засвоюють молоко в зрілому віці, натомість у деяких районах Африки, Східної та Центральної Азії, а також Океанії лише 30% населення мають необхідний фермент. Частота мутацій може істотно змінюватися навіть у суміжних районах. Постає питання: які причини змушували різні народи харчуватися молочними продуктами?

Існує три основні гіпотези щодо цього. Перша і найочевидніша полягає в тому, що пастухи і кочівники переходили на молочну їжу, щоб урізноманітнити своє скупе харчування на пасовищах. По-друге, перехід на молочну дієту міг стимулювати брак сонця, а відтак вітаміну D. Вітамін D виробляється під впливом сонячних променів та, крім того, на нього багате молоко. В основу цієї гіпотези було покладено той факт, що сире молоко здебільшого п'ють у Північній Європі, натомість жителі Середземномор'я надають перевагу сирам. Третя причина характерна для посушливих районів, де молоко могло бути додатковим джерелом вологи. Наприклад, багато молока споживають бедуїни і туареги Сахари.

Двоє біологів зібрали дані про споживання молока у 62 народів і народностей, щоб знайти статистичне підтвердження цих гіпотез. Вони не виявили чіткої кореляції між споживанням молока і широтою місцевості, або особливостями ландшафту, що знижує ймовірність другої та третьої гіпотез. Однак споживання молока істотно зростало в тих народів, чиї предки були скотарями, як, наприклад, народ тутсі в центральній Африці, фулани із західної Африки, народи пустель (бедуїни і туареги), ірландці, чехи та іспанці, — у всіх цих народів майже немає нічого спільного за винятком того, що їхні предки пасли отари овець, череди корів або тримали кіз. Ці народи є чемпіонами у споживанні молока на

душу населення (Holden C., Mace R. 1997. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Human Biology* 69: 605–628).

Є свідчення на користь того, що ці народи спочатку навчилися скотарства, а потім вже призвичаїлися до молочної їжі. Навряд чи вони перейшли до скотарства через генетичну схильність до вживання молока. Це важливе відкриття, яке показує, як культурно-соціальні зміни в суспільстві призводять до генетичних змін. Гени можуть вмикатися і вимикатися під впливом вольових рішень індивідуума. Перейшовши до скотарства, люди самостійно створили новий еволюційний тренд. Це звучить майже так само, як еволюційні єресі ламаркістів про те, що коваль, який наростив собі біцепси важкою працею, може передати цю ознаку своєму синові у спадок. Звісно, це не так. Та варто визнати, що зміна способу життя створює еволюційний пресинг на геном, результатом якого стає генетична різноманітність популяцій нашого виду.

Сучасні дослідження показали, що еволюційні припущення Ламарка були не такою вже нісенітницею. Довгий час вчені не зважали на той факт, що гени можуть бути інактивовані не тільки внаслідок мутацій, але і шляхом метилювання ДНК. Метилювання ДНК може відбуватися під впливом зовнішніх чинників, наприклад під впливом харчування, після чого специфічний профіль метилювання геному може бути успадкованим. Нова царина науки, що вивчає генетичну спадковість, пов'язану з метилюванням або просторовою організацією ДНК хромосом, називається *епігенетикою*. Приклад впливу зовнішніх факторів на успадковану епігенетику був опублікований у статті Di Ciaula A, Portincasa P. 2017. *Diet and contaminants: driving the rise to obesity epidemics? Curr Med Chem*, in press.

Хромосома 14

БЕЗСМЕРТЯ

Ми народжуємося й помираємо, а геном безсмертний. Заглянувши в минуле, ви побачите неперервний ланцюг з 50 мільярдів поколінь, що розтяглися на чотири мільярди років еволюції життя на Землі. Найдавніші гени перших живих організмів ще й досі працюють у наших клітинах. Не було жодного розриву чи фатальної помилки в ланцюзі життя. Проте безсмертя в минулому, як скаже вам будь-який біржовий брокер, не гарантує безсмертя в майбутньому.

Предком не так вже й легко стати. Природний добір чатує, відсіюючи всі слабкі ланки ланцюга. Якби це було інакше, еволюція втратила б свою адаптивну прогресивність. Якщо людство проживе ще мільйон років, генетичного сліду багатьох із тих, хто живе сьогодні, не буде в майбутньому. Низка генетичних паростей всохнуть і зламаються, не залишивши потомків. Колись людина як вид може зникнути з лиця Землі. Більшість видів на Землі існували не більш як 10 мільйонів років, і багато хто не залишив по собі ніяких дочірніх видів. Людському роду вже близько п'яти мільйонів років, і жодного нового виду людей від нас наразі не виникло. Якщо людство загине, то всі наші гени зникнуть і ніколи більше не повторяться. Та допоки існує життя на Землі, в усіх живих організмів будуть батьки і предки — безперервний ланцюг, спрямований углиб віків до найпершого організму, що з'явився на нашій планеті.

Однак якщо геном безсмертний, то чому вмирає тіло? Чотири мільярди років не затерли «тексту» геному (головним чином завдяки тому, що він записаний у цифровій формі), але з кожним роком життя наше тіло стає менш гнучким і рухомим. Приблизно 50 циклів поділів потрібно для того, щоб запліднена клітина перетворилася на організм, і ще 100 циклів поділів забезпечують регенерацію шкіри та органів у дорослої людини впродовж усього її життя. Є давня казка про східного імператора, який вирішив обдарувати вченого математика за послугу всім, що той забажає. Математик попросив покласти на першу клітинку шахової дошки одне зернятко рису, на другу — два, на третю — чотири, на четверту — вісім і т. д. Імператору здалося, що він легко розрахується з мудрецем, але для заповнення 64 клітин йому знадобилось би близько 20 мільйонів мільйонів мільйонів мільйонів зернят рису. Хоч яким багатим був імператор, завдання виявилося нездійсненним. Те саме й з клітинами тіла людини. Яйцеклітина ділиться один раз, потім кожна дочірня клітина ділиться знову і т. д. На 47-му циклі поділу тіло складатиметься більш як зі 100 трильйонів клітин. Оскільки багато клітин органів невдовзі припиняють ділитися, для наповнення тіла необхідною кількістю клітин потрібно близько 50 циклів поділів. Деякі ж клітини продовжують ділитися все життя, забезпечуючи регенерацію тканин і органів. Упродовж життя людини відбувається більше сотні циклів поділу таких клітин, а потім вони гинуть. Сотні операцій копіювання стирають «текст» геному. Та якщо 50 мільярдів операцій копіювання за всю історію життя на Землі не зіпсували «тексту» найперших генів, у чому ж полягає відмінність?

Принаймні частина відповіді на це запитання криється в хромосомі 14 у вигляді гена TEP_1. Продуктом цього гена є білок, який входить до складу однієї з найдивовижніших біохімічних машин — *теломерази*. Відсутність теломерази у клітинах призводить до старіння. Додавання теломерази робить деякі клітини безсмертними.

Історія розпочалася в 1972 році з ініціативи одного з першовідкривачів структури ДНК — Джеймса Вотсона. Вотсон зауважив, що білкова машина копіювання ДНК, так звана полімераза, не може розпочати зчитування ДНК від самого початку. Молекулам полімерази спершу потрібно прикріпитися до ланцюга ДНК, в результаті якась частина нуклеотидів опиняється поза активним центром полімерази і не копіюється. Щоразу скопійований текст стає трохи коротшим за оригінал. Уявіть собі копіювальну машину, яка забезпечує ідеальну якість, але завжди розпочинає копіювання тексту із другого рядка і завершує передостаннім рядком. Єдиний спосіб впоратися з такою ненормальною машиною — це заповнити перший і останній рядки безглуздими повторами букв, яких потім не буде шкода. Саме так і вчиняють хромосоми. Кожна хромосома становить собою довгу сторінку тексту, який копіюється полімеразою повністю, за винятком самого початку і самого кінця. Тому на своїх кінцях хромосоми містять безглуздий текст більше як із тисячі повторів «фрази» TTAGGG. Ці повторювані фрагменти ДНК називають теломерами. Завдяки наявності теломер на кінцях хромосоми незграбність полімерази не призводить до втрати життєво важливої інформації. Як металевий наконечник на кінці шнурка в черевиках, теломери захищають хромосому від зношування.

Та щоразу після копіювання хромосоми кількість теломер на кінцях зменшується. Після сотні копіювань хромосома стає такою короткою, що під загрозою опиняються важливі гени. В середньому теломерні кінці хромосоми зменшуються на 31 «букву» за рік, але в тканинах з високою швидкістю поділу кінці хромосом «згоряють» значно швидше. Ось чому клітини старіють і гинуть у певному віці. Можливо, з цієї ж причини старішає й наше тіло, хоча щодо цього питання між вченими тривають запеклі суперечки. До вісімдесяти років на кінцях хромосом залишається в середньому 5/8 від кількості теломер, які були під час народження (Slagboom P. E., Droog S., Boomsma D. I. 1994. Genetic determination

of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *American Journal of Human Genetics* 55: 876–882).

То чому тоді гени не губляться в яйцеклітинах і сперматозоїдах, прародичах усіх решти клітин організму? У цих клітинах невпинно працює теломераза, нарощуючи роз'ятрені кінці хромосоми додаванням нових теломер. Теломераза, виявлена в 1984 році Керол Грейдер (Carol Greider) та Елізабет Блекберн (Elizabeth Blackburn), була хитрим утворенням. Це з'єднання містить у собі молекулу РНК, яка використовується як шаблон для копіювання теломер, а сам білок дуже нагадує зворотну транскриптазу, завдяки якій ретровіруси і транспозони примножують свою кількість (див. розділ 9). Хтось вважає теломеразу попередницею усіх ретровірусів і транспозонів, вихідною системою копіювання РНК в ДНК. Інші розглядають теломеразу як релікт РНК-епохи життя на Землі — перший організм, побудований із комплексу молекул РНК і білка (Lingner J. et al. 1997. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telome-rase. *Science* 276: 561–567).

Варто зауважити ще одну цікаву особливість: «фраза» TTAGGG, яка повторюється кілька тисяч разів на кінцях хромосом, абсолютно однакова в усіх ссавців. Ба більше, вона однакова в усіх тварин і грибів, починаючи від найпростішої трипаносоми, що викликає сонну хворобу, або цвілі *Neurospora*. У рослин ця «фраза» відрізняється лише додатковою буквою Т на початку: TTTAGGG. Збіг не випадковий. Теломераза використовувалася ще у найдавніших організмів, і шаблонна РНК відтоді майже не змінилася. Цікавий факт: у війкових найпростіших — інфузорій, вкритих пропелерами війок, — для теломерази використовується дещо інший текст: TTTTGGGG або TTGGGG. Інша особливість війкових найпростіших полягає у варіюванні генетичного коду, постійного для решти організмів. Усе більше накопичується даних, які свідчать про те, що інфузорії випадають зі спільного стовбура життя. На мою особисту думку, вони виникли з найперших форм життя, можливо, ще до появи бактерій. Цілком імовірно, що

інфузорії є живими копалинами, які походили безпосередньо від Луки — спільного предка всіх живих організмів. Однак мушу визнати, що ця версія наразі не підтверджується експериментально доведеними фактами (Clark M. S., Wall W. J. 1996. *Chromosomes: the complex code*. Chapman and Hall, London).

Хоч як іронічно це звучить, але теломераза була виділена і добре вивчена не в людини, а саме в інфузорій. Нам досі невідомо, які білки об'єднуються разом у складі теломерази в людини. Цілком імовірно, що теломераза ссавців може сильно відрізнятися від теломерази інфузорій. Деякі скептики називають теломеразу «міфічним ферментом», бо її надто складно виділити із клітин людини. В інфузорій, які зберігають свої гени на тисячах маленьких хромосомах із теломеразами на кінцях, виділити цей фермент значно легше. Ген теломерази ссавців був уперше знайдений канадськими вченими в базі даних генів миші за аналогією з геном інфузорій. Вже згодом схожий ген було виявлено в геномі людини. Група японських вчених визначила місце гена теломерази на хромосомі 14. Гену було надане ім'я TEP_{-I}, що означає перший теломеразний білок (first telomerase-associated protein). Хоча цей білок справді є необхідною складовою теломерази, схоже, що зворотна транскриптазна активність відновлення кінців хромосом пов'язана не з ним. Уже знайдено підхожого кандидата на цю роль, однак місце гена на хромосомах людини на момент написання цієї книжки ще не було встановлене (Harrington L. et al. 1997. A mammalian telomerase-associated protein. Science 275: 973–977; Saito T. et al. 1997. Comparative gene-mapping of the human and mouse TEP-I genes, which encode one protein component of telomerases. *Genomics* 46: 46–50).

Наразі вже відомі всі гени теломерази в людини: *TEPI*, *TER* (template-containing telomerase RNA — шаблонна РНК теломерази) і *TERT* (telomerase reverse transcriptase — зворотна транскриптаза теломерази), а також регуляція цих генів у ембріонів та в ракових клітинах (Cong Y. S. et al. 2002. Human telomerase and its regulation. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 66: 407–425).

Поміж усіх інших генів гени теломерази — найбільш підхожі до визначення «гени молодості». Теломераза є справжнім еліксиром вічного життя для клітин. Дослідник Кол Гарлі (Cal Harley), який вперше встановив факт урізання теломеразних хвостів у хромосом під час поділу, заснував свою компанію *Geron Corporation*, основним завданням якої було вивчення теломерази. У серпні 1997 року світ облетіла звістка, що в *Geron* змогли клонувати частину теломерази. Ціна акцій компанії одразу зросла вдвічі, не так через очікування, що це відкриття подарує людині вічну молодість, як через те, що вивчення теломерази відкриває нові перспективи у боротьбі з раком. Ракові клітини не можуть існувати без теломерази.

Дослідники компанії *Geron* продовжили роботу зі створення безсмертних клітин за допомогою теломерази. В одному з експериментів учені вводили ген теломерази у лабораторні культури клітин, які його не мали. Це приводило до того, що клітини набували здатності ділитися без кінця, не втрачаючи своєї молодості, натомість контрольні культури клітин через певний час загинули. На час написання цієї книжки термін життя клітин із теломеразою вже у 20 разів перевищував термін, наділений їм природою, і немає бодай найменших ознак зменшення швидкості їх поділу (Bodnar A. G. et al. 1998. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279: 349–352).

В організмі людини ген теломерази вимкнений у всіх тканинах за невеликим винятком, проте цей ген активно працює в організмі ембріона. З моменту вимкнення гена теломерази починає «цокати годинник» життя людини. Відтепер довжина теломер на кінцях хромосом відміряє кількість поділів у клітинах різних тканин, і в певний момент урізання хромосом з кінців досягає межі, за якою настає смерть клітин. У мікробів ніколи не вмикається відлік кількості поділів, бо ген теломерази ніколи не вимикається. У злоякісних ракових клітинах цей ген вмикається повторно. В деяких мишачих клітинах з цілеспрямовано зруйнованим одним із

генів теломерази теломери на кінцях хромосом прогресивно вкорочувались (Niida H. et al. 1998. Severe growth defect in mouse cells lacking the telomerase RNA component. *Nature Genetics* 19: 203–206).

Коли Рідлі згадував мікробів, він, ймовірно, мав на увазі найпростіших. У клітинах бактерій немає теломерази, позаяк у кільцевих бактеріальних хромосом немає кінців, і процес копіювання відбувається без втрати даних. Навіть у тих рідкісних випадках, коли в бактерій наявні лінійні хромосоми (наприклад, у *Agrobacterium tumefaciens*), то й вони якось примудряються обходитися без теломерази.

Схоже, що відсутність теломерази є основною причиною, яка призводить до старіння і вмирання клітин. Та чи є це причиною старіння і вмирання всього організму? На користь цього твердження свідчить такий факт: клітини стінок артеріальних судин зазвичай мають коротші теломери, ніж клітини стінок вен. Це відображує більш напружений робочий ритм артерій в умовах постійно змінюваного підвищеного тиску крові. Клітини артерій розтягуються і стискаються за кожного удару серця, що призводить до їхнього швидкого зношування і заміщення новими клітинами, які швидко діляться. Саме постійний поділ клітин у стінках артерій призводить до швидкого вкорочення довжини теломер і старіння клітин. Ймовірно, саме тому ми частіше страждаємо через проблеми з артеріями, ніж через проблеми з венами (Chang E., Harley C. B. 1995. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 92: 11190–11194).

Щодо старіння мозку, то тут варто б пошукати інших пояснень, адже нервові клітини протягом життя людини не діляться. Та навіть цей приклад не збив з пантелику тих, хто вважав відсутність теломерази причиною старіння. Допоміжні клітини мозку, так звані гліальні клітини, діляться доволі активно, а їхні теломери вкорочуються. Втім, мало хто з учених розділяє версію про те, що накопичення «перестарілих» клітин зі спаленими кінцями

хромосом є основною причиною старіння організму. Більшість неприємних речей, що асоціюються зі старістю, як-от рак, виснаження та ослаблення тонусу м'язів і сухожиль, сиве волосся, зниження еластичності шкіри, не мають нічого спільного із проблемою поділу клітин. У випадку з раком проблема полягає саме в тому, що клітини діляться надто активно.

Крім того, види тварин сильно відрізняються за тривалістю життя. Великі тварини, як-от слон, живуть зазвичай довше дрібних тварин, що може здатися дивним, оскільки для того, щоб виріс слон, потрібно значно більше поділів яйцеклітини, ніж для появи миші. Це суперечить теорії про те, що поділ клітин призводить до їх старіння. Малорухливі тварини, на кшталт черепах та лінивців, живуть довше. Ці спостереження дають змогу дійти такого висновку, надто простого, щоб бути неправильним, і лікарі це підтвердять: усім тваринам даровано однакову кількість подихів. Слон живе довше миші, але й пульс у нього значно повільніший. Якщо життя виміряти кількістю подихів, то виявиться, що тривалість життя у слона і миші однакова.

І все було б добре з цією теорією, якби не винятки, що стосуються насамперед кажанів і птахів. Мініатюрні кажани, навіть ті, котрі не впадають взимку у сплячку, можуть жити до 30 років, і впродовж усього життя вони їдять, дихають і качають кров з неймовірною частотою. Птахи, чия кров на кілька градусів тепліша за нашу, в крові яких цукру вдвічі більше, ніж у нас, і споживання кисню якими не можна порівняти зі споживанням у жодного із ссавців, зазвичай проживають довге життя. Є дві відомі фотографії, зроблені в 1950 і 1992 роках, на яких зображений шотландський орнітолог Джордж Даннет (George Dunnet) з одним і тим самим буревісником на руці. Буревісник виглядає абсолютно однаково на обох фотографіях, чого не можна сказати про професора Даннета.

На поміч біохімікам і лікарям, які не могли розгадати секрету старіння, прийшли еволюціоністи. Дж. Б. С. Голдейн (J. B. S. Haldane), Пітер Медавар (Peter Medawar) і Джордж Вільямс (George

Williams) незалежно один від одного дійшли аналогічного висновку щодо причин старіння. Кожен вид має свою програму старіння, яка залежить від того, до якого віку особини цього виду мають змогу розмножуватися. Природний добір ретельно вимітає всі генетичні дефекти, які можуть нашкодити організму до або під час репродуктивного періоду. Це відбувається тому, що особини з дефектами в генах залишають менше потомства чи не залишають його зовсім. Однак природний добір не може вплинути на гени, які призводять до руйнування організму вже після завершення репродуктивного періоду, бо такі мутації ніяк не впливають на кількість потомків. Візьмемо, до прикладу, буревісника Даннета. Цей птах має високу тривалість життя, оскільки в буревісника немає таких природних ворогів, як коти і сови для миші. Миша в природних умовах навряд чи проживе довше ніж три роки, тож гени, які приводять мишу до загибелі на четвертий рік, ніяк не контролюються природним добором. Буревісники продовжують розмножуватися й у 20 років, відтак гени, які могли б нашкодити 20-річному птаху, все ще перебувають під тиском природного добору.

Ця теорія підтверджується результатами одного спостереження, описаного Стівеном Остедом (Steven Austad). Дослідник вивчав тваринний світ острова Сапело (Sapelo), розташованого за п'ять миль від берегової лінії Джорджії у Сполучених Штатах Америки. На острові мешкає популяція віргінських опосумів, ізольованих від материка впродовж 10 000 років. Опосуми, як і всі сумчасті, живуть недовго. Зазвичай тривалість їхнього життя становить не більше 2 років. Причинами загибелі опосумів здебільшого стають катаракта, артрити, лишаї та різноманітні паразити. Та навіть така доля вготована не кожному, а лише обраним довгожителям, адже до 2-річного віку опосуми вже встигають потрапити під вантажівку або стати обідом для койота чи пугача. На острові Сапело, де природних ворогів у опосумів немає, вони доживають до старості, а відтак у поле зору природного добору потрапляє здоров'я опосумів, проживших понад 2 років. Більше

потомства почали залишати ті особини, які повільніше старішали. Це і виявив Остед на Сапело. Опосуми там не лише живуть довше, а й повільніше старішають. Вони продовжували розмножуватися після 2-річного віку — що є майже неможливим для материкових опосумів, — залишаючись до того ж більш прудкими та рухливими, ніж їхні однолітки з великої землі (Austad S. 1997. *Why we age*. John Wiley, New York).

Еволюційна теорія старіння дуже добре пояснює тенденції старіння у різних видів. Стає зрозумілим, чому види, які живуть довго, мають більші розміри (слон), краще захищені (черепаха і дикобрази) або здатні уникати хижаків (кажани і летючі риби). Таким чином, зменшення ймовірності загибелі від нещасних випадків або хижаків підвищує рівень природної селекції тих версій генів, які сприяють зростанню тривалості життя.

Предки людей протягом кількох мільйонів років були доволі великими, успішно використовували знаряддя для самооборони (навіть шимпанзе вміють відганяти леопарда за допомогою ціпків), а відтак меншою мірою страждали від хижаків. Внаслідок уповільнилося старіння та істотно збільшилася тривалість життя. Дитяча смертність у віці до 5 років знизилася до 50%. Це звучить приголомшливо для сучасного суспільства, хоча насправді є значно нижчою за дитячу смертність в інших видів у природних умовах. Наш предок кам'яної доби починав статеве життя приблизно у 20 років, репродуктивний період тривав до 35 років, і ще близько 20 років витрачалося на виховання дітей, після чого у 55 років людина могла вже й померти, не завдаючи шкоди популяції. Тож не дивно, що у віці від 55 до 75 років ми починаємо сивіти, слабшати, ставати менш вправними, сліпнути та глухнути. Враз починають деградувати всі системи нашого організму. Були часи, коли робітники автомобільних заводів Детройта ходили по звалищах у пошуку старих автомобілів з робочими запчастинами, які ще можна було б використати. Потім на заводі для цих запчастин знижували вимоги щодо якості. Немає сенсу в тому, щоб витрачати гроші на

виробництво деталей, таких надійних, що переживуть сам автомобіль. Матінка-Природа сконструювала всі органи таким чином, щоб вони могли служити нам, допоки ми не побачимо своїх дітей самостійними, і не довше.

Завдячуючи природному добору, довжина теломер на наших хромосомах розрахована на 75–90 років життя. І хоча наразі ще немає жодних наукових підтверджень, цілком можливо, що в буревісника і черепахи теломери від народження довші, а в опосума — коротші. Не виключено, що індивідуальні відмінності у тривалості життя також можуть бути пов'язані з довжиною теломерних хвостів на кінцях хромосом. Те, що індивідуальні відмінності існують, вже було доведено. Кількість копій теломери в різних людей може коливатися від 7000 до 10 000, до того ж довжина теломерних закінчень успадковується. Можливо, що саме цим пояснюються факти довголіття членів окремих сімей, або навіть представників окремих народів. Напевно, у француженки Жанни Кальман (Jeanne Calment) з Арля (Arles), яка в лютому 1995 року відзначила своє 120-річчя, на кінцях хромосом було значно більше повторів «фрази» TTAGGG, ніж у багатьох із нас. Вона померла на 123-му році життя, а її брат дожив до 97 років (Slagboom P. E., Droog S., Boomsma D. I. 1994. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *American Journal of Human Genetics* 55: 876–882).

Мадам Кальман мала б подякувати за довге життя не теломерам, а радше іншим своїм генам. Бо довші теломери не допоможуть хворому організму. Вони швидко скорочуватимуться, оскільки для регенерації пошкоджених тканин потрібен швидкий поділ клітин. У хворих на синдром Вернера, організм яких швидко і передчасно старішає, теломери справді скорочуються зі значно більшою швидкістю, хоча під час народження вони мали майже таку саму довжину, як в інших людей. Їх швидке втрачання, ймовірно, пов'язане з тим, що організму постійно доводиться ліквідувати пошкодження тканин, спричинені великою кількістю

вільних радикалів, — атомів із синглетними електронами, які утворюються під час неконтрольованого окислення. Атомарний кисень — це агресивна речовина, про що свідчитиме будь-який заіржавілий залізний предмет. Більшість мутацій, що чинять вплив на тривалість життя, принаймні в мух і червів, пов'язані з генами, причетними до інгібування утворення вільних радикалів, тобто вони пов'язані із запобіганням пошкодженням, а не подовженням життя клітин, які усувають пошкодження. Добір червів нематод за одним геном дав змогу вченим вивести лінію довгожителів, які б жили до 350 років, якщо перевести тривалість життя черв'яка у тривалість життя людини. Майкл Роуз (Michael Rose) упродовж 22 років проводив селекцію дрозофіл, добираючи для спарювання особин, які живуть найдовше. Мухи його породи, якій він дав назву Мафусаїл на честь біблійного героя, живуть 120 днів, що вдвічі перевищує термін життя їхніх диких родичів. Вони починають розмножуватися у віці, коли дикі мухи вже зазвичай помирають. І свідчень тому, що межа тривалості їхнього життя вже досягнута, наразі немає. Вивчаючи у Франції геноми людей, які перетнули столітню межу, вчені звернули увагу на три версії гена, що лежить на хромосомі 6, який виглядає дещо інакше у довгожителів. Цікаво, що для чоловіків-довгожителів був характерний один варіант гена, а для жінок — інший (Ivanova R. et al. 1998. HLA-DR alleles display sex-dependent effects on survival and discriminate between individual and familiar longevity. *Human Molecular Genetics* 7: 187–194).

Старіння виявилося саме тією ознакою, яка перебуває під контролем багатьох генів. Джордж Мартін (George Martin) порахував, що на процес старіння в людини впливають близько 7000 генів, тобто 10% від їхньої загальної кількості. Тож безглуздо було б називати якийсь окремий ген геном старіння. Старіння становить собою майже одночасне руйнування багатьох систем організму, а відтак будь-який ген, що визначає функціональність тієї чи іншої системи, може бути геном старіння. І в цьому є своя

еволюційна логіка. Будь-який ген може безкарно накопичувати в собі мутації, якщо їхній руйнівний вплив виявиться вже після завершення репродуктивного періоду життя (Austad S. 1997. *Why we age*. John Wiley, New York).

Зовсім не випадково безсмертні лінії клітин людини, які досліджуються в лабораторіях усього світу, були отримані з ракових пухлин. Найбільш відома з них — лінія HeLa, виділена з пухлини шийки матки пацієнтки Генрієтти Лакс (Henrietta Lacks), чорношкірої жінки, яка померла в 1951 році від цього захворювання. Її ракові клітини проліферують настільки бурхливо, що часто забруднюють інші лабораторні зразки, пригнічуючи зростання будь-яких інших культур у чашках Петрі. У 1972 році вони випадково потрапили до однієї з російських лабораторій, де дослідники помилково вирішили, що стикнулися з інфікуванням тканини якимось новим невідомим онковірусом. Клітини HeLa використовують для створення полівакцин, і вони вже побували в космосі. Загальна маса всіх культур HeLa в усіх лабораторіях світу наразі в 400 разів перевищує вагу власного тіла Генрієтти. Дивно, але вони безсмертні. Щоправда, нікому не спало на думку спитати дозволу на проведення таких досліджень ані в Генрієтти Лакс, ані в членів її родини, що були шоковані таким клітинним безсмертям близької їм людини. Отямившись, вчені Атланти оголосили 11 жовтня днем «героїні науки» Генрієтти Лакс.

Клітини HeLa мають на своїх хромосомах теломери, які не вкорочуються. Та якщо в культуру тканини ввести «антисенсові» РНК (тобто РНК, що містить зворотний текст РНК теломерази, внаслідок чого антисенсова РНК прикріплюється до теломеразної та блокує її), то клітини HeLa втратять своє безсмертя. Вони старіють і вмирають приблизно після 25-го поділу (Feng J. et al. 1995. The RNA component of human telomerase. *Science* 269: 1236–1241).

Раковим клітинам потрібна активна теломераза. Пухлина бере сили в еліксирі молодості й безсмертя. Та попри те рак є квінтесенцією старіння. Частота виникнення онкологічних захворювань

прямо пропорційна віку. В якихось видів ця крива зростає швидше, в якихось повільніше, однак зберігається та сама залежність. Немає жодного організму на Землі, в якого частота виникнення раку в юному віці була би більшою, ніж у старості. Вік є канцерогенним чинником. Усі решта чинників навколишнього середовища, й зокрема куріння, є другорядними, позаяк їхній вплив полягає лиш у прискоренні старіння. Куріння пошкоджує клітини легенів, що стимулює поділ клітин для відновлення тканини. Отже, з огляду на довжину теломер вони стають старішими, ніж могли би бути. Тканини, вразливі до виникнення ракових пухлин, відрізняються від інших тканин тим, що в них поділ клітин відбувається частіше задля відновлення пошкоджень, які спричиняються іншими чинниками. До таких тканин належать шкіра, сім'яники, легені, хребет, шлунок і лімфоцити крові.

Склалася парадоксальна ситуація. Скорочення теломер призводить до раку, але без теломерази, яка робить теломери довшими, ракові клітини не можуть існувати. Річ у тім, що ввімкнення гена теломерази є вже останнім східцем перетворення клітини тканини на злоякісну клітину пухлини. Тепер зрозуміло, чому вдале клонування білків теломерази в компанії *Geron* викликало справжній ажіотаж серед лікарів, що працюють над створенням ліків проти раку. Якщо пощастить знайти в теломеразі вразливе місце, то ракову пухлину можна буде смертельно вразити, змусивши її старішати з кожним циклом поділу.

Хромосома 15

ЧОЛОВІЧЕ І ЖІНОЧЕ НАЧАЛА

У музеї Прадо в Мадриді є дві картини придворного художника XVII століття Хуана Карреньо де Міранда (Juan Carreño de Miranda) із назвами «La Monstrua vestida» і «La Monstrua desnuda» («Одягнений монстр» і «Роздягнений монстр»). На картинах зображена дуже гладка п'ятирічна дівчинка Еухенія Мартінес Вальєхо (Eugenia Martinez Vallejo), не красуня, проте й не монстр. Щось не те з її образом: незвичайна для її віку повнотілість, маленькі ручки та ніжки, дивної форми рот і очі. Хоч зараз бери та виставляй у цирку задля розваги. Лікар, лише поглянувши на картини, скаже, що перед нами типовий випадок рідкісного генетичного захворювання — синдрому Прадера-Віллі. Діти з цим синдромом народжуються крихкотілими з мертвотно-блідою шкірою, спочатку відмовляються від грудного молока, а згодом починають несамовито їсти. Вони не знають, як то — бути ситим, тому страждають на ожиріння. Відомий випадок, коли дитина із синдромом Прадера-Віллі, сидячи на задньому сидінні автомобіля, з'їла півкілограма сирого бекону, поки батьки їхали з магазину з покупками. Для людей із цим синдромом характерні короткі руки та ноги, недорозвинені статеві органи і деякі відхилення від норми у психіці. Вони часто здіймають істерики, передусім коли їм не дають їсти, і водночас, як зауважив один лікар, можуть бути

«надзвичайно меткими у збиранні пазлів» (Holm V. et al. 1993. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 91: 398–401).

Синдром Прадера-Віллі вперше був описаний у Швейцарії в 1956 році. Можна було б зарахувати цей синдром до багатьох інших генетичних захворювань, про які я обіцяв не розповідати в цій книжці, адже гени існують НЕ ДЛЯ ТОГО, ЩОБ СПРИЧИНЯТИ ХВОРОБИ. Однак із цим синдромом пов'язана одна цікава особливість, яка розкриває деякі принципи роботи геному. В 1980-х роках лікарі помітили, що хоча синдром Прадера-Віллі, як і всі решта генетичних захворювань, часто діагностують в одних і тих самих сім'ях упродовж кількох поколінь, інколи може виявлятися як абсолютно інше захворювання — синдром Ангельмана. Ці захворювання такі різні, що синдром Ангельмана можна було б назвати антиподом синдрому Прадера-Віллі.

Гаррі Ангельман (Harry Angelman) працював лікарем у Ворінгтоні у графстві Ланкашир (Warrington, Lancashire), коли вперше встановив взаємозв'язок між окремими випадками появи так званих дітей-Блазнів і успадкованим генетичним захворюванням. На відміну від синдрому Прадера-Віллі діти із синдромом Ангельмана народжуються з підвищеним тонусом м'язів, погано сплять, вирізняються худорбою, гіперактивністю, зазвичай мають маленьку голову і широкий рот із висунутим назовні завеликим язиком. Рухаються вони, як театральні ляльки, тому їх і називають дітьми-Блазнями. Для них також характерні постійно піднесений настрій, посмішка до вух і напади невгамовного сміху. На жаль, весела вдача супроводжується значною розумовою відсталістю. Здебільшого вони навіть не вміють розмовляти. Діти із синдромом Ангельмана народжуються рідше, ніж діти із синдромом Прадера-Віллі, але дуже часто обидва синдроми спостерігаються в одних і тих самих сім'ях у різних поколіннях (Angelman H. 1965. 'Puppet' children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 7: 681–688).

Невдовзі стало відомо, обидва синдроми були зумовлені проблемами в одній і тій самій частині хромосоми 15. Різниця була лише в тому, що у випадку із синдромом Прадера-Віллі дефект успадковувався від батька, а у разі синдрому Ангельмана — від матері.

Цей факт суперечить усьому, що вже відомо про гени, починаючи ще від Грегора Менделя. Процес успадкування ґрунтується на простому записі інформації у вигляді генетичного (цифрового за своїм змістом) коду. Тепер же ми дізнаємося, що гени несуть у собі не лише прописи білків, а й щось на зразок печатки в паспорті із зазначенням місця народження — *імпринтинг*. Дещо особливе є в генах, отриманих від матері та від батька, що дає змогу відрізнити їх, нібито в одному з випадків текст генетичного коду записано курсивом. У деяких тканинах працюють не обидва гени на різних хромосомах, а лише материнський чи лише батьківський. Тому мутація в одному й тому самому гені може виявлятися по-різному, залежно від того, надійшла вона від батька чи від матері, що й відбулося у випадку з синдромами Прадера-Віллі та Ангельмана. Як клітини відрізняють батьківські гени від материнських наразі остаточно невідомо, хоча деякі гіпотези вже починають з'являтися. Ще одне цікаве питання: завдяки чому в процесі еволюції виник імпринтинг материнських і батьківських генів, які переваги це дає організму і популяції в цілому?

На початку 1980-х років дві групи вчених із Філадельфії та Кембриджа одночасно зробили дивовижне відкриття. Вони намагалися отримати мишу лише від одного з батьків. Тоді клонувати мишу із соматичних клітин тіла ще не було можливості (ситуація швидко почала змінюватися після успішної спроби з вівцею Доллі), тож група дослідників у Філадельфії просто злила докупи два проядерця запліднених яйцеклітин. Коли сперматозоїд проникає у яйцеклітину, його ядро із хромосомами ще деякий час сусідить із ядром яйцеклітини, не зливаючись з ним. Такі ядра всередині яйцеклітини називають *проядерцями*. Вправні вчені за допомогою

піпеток вилучають одне із проядерець і замінюють його іншим. Можна злити проядерця із двох яйцеклітин або із двох сперматозоїдів, завдяки чому утворюється яйцеклітина з повним набором хромосом, проте — лише від батька чи лише від матері. У Кембриджі це робили в дещо інший спосіб, однак результат був таким самим. І в обох випадках експеримент зазнав невдачі. Ембріони не змогли нормально розвиватися й невдовзі загинули в матці.

У випадку з материнськими хромосомами ембріон спочатку розвивався нормально, але не утворював плаценту, без якої швидко гинув. А коли в яйцеклітині об'єднали тільки батьківські хромосоми, утворювалася велика плацента і покриви ембріона, самого ж ембріона всередині не було. Замість ембріона розросталася дезорганізована маса клітин, в якій не можна було розрізнити жодних частин тіла (McGrath J., Solter D. 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37: 179–83; Barton S. C., Surami M. A. H., Norris M. L. 1984. Role of paternal and maternal genomes in mouse development. *Nature* 311: 374–376).

Результати експериментів дали змогу зробити несподіваний висновок: батьківські гени відповідальні за розвиток плаценти, а материнські гени — за диференціацію клітин ембріона на органи і частини тіла. Чому виник такий розподіл праці між батьківськими і материнськими генами? П'ять років потому Девід Хейг з Оксфорда стверджував, що знає відповідь на це запитання. Він вбачав у плаценті не материнський орган для вигодовування свого чада, а знаряддя паразитизму, яке використовує ембріон для витягування поживних речовин із крові матері та пригамовування будь-якої протидії з її боку. Плацента буквально вростає в материнську плоть, змушує розширюватися кровоносні судини і виділяє гормони, які підвищують кров'яний тиск і вміст цукру в крові матері. Материнський організм у відповідь підвищує рівень інсуліну в крові, щоб якось протидіяти інвазії. Цікаво, що в тих випадках, коли плацента не виділяє активних гормонів,

у ембріона з материнським організмом складаються більш дружні стосунки. Інакше кажучи, хоча в матері та ембріона спільна мета, вони часто не можуть дійти згоди щодо способів її досягнення і того, які ресурси матір має надати своїй дитині. Ці сперечання тривають і після народження дитини, під час її відлучення від грудей, а зрештою, і всі подальші роки.

Геном ембріона наполовину складається з материнських генів, що може призвести до конфлікту інтересів: чи мають материнські гени більше опікуватися ембріоном чи самою матір'ю. Батьківським генам ембріона такий конфлікт не загрожує. Материнський організм їх цікавить лише з точки зору надання поживи та укриття на час розвитку ембріона. У термінах людського суспільства чоловічі гени просто не довіряють жіночим генам такий відповідальний момент, як створення плаценти, і беруть цей процес під особистий контроль. Саме тому ембріони, які сформувалися внаслідок злиття двох проядерець сперматозоїдів, так вдатно утворювали плаценту.

На підставі своїх суто теоретичних гіпотез Хейг зробив практичні висновки, які невдовзі підтвердилися експериментально. Так, він припустив, що у яйцекладних тварин не має бути імпринтингу материнських і батьківських генів, бо ембріону всередині яйця безглуздо було б сперечатися з організмом матері про розміри жовтка, виділеного для його прожиття. Ембріон опиняється поза організмом матері ще до того, як отримує змогу якимось чином маніпулювати її організмом. Навіть у сумчастих тварин, зокрема в кенгуру, в яких роль плаценти відіграє складка шкіри на животі, за гіпотезою Хейга не має бути імпринтингу генів. Наразі вже відомо, що Хейг мав рацію. Імпринтинг характерний лише для плацентарних ссавців і для покритонасінних рослин (Haig D., Westoby M. 1989. Parent-specific gene expression and the triploid endosperm. *American Naturalist* 134: 147–155).

Крім того, невдовзі Хейг із тріумфом зазначив, що ще один випадок імпринтингу був зафіксований для пари генів у геномі

миші саме там, де він пророкував: у системі регуляції швидкості зростання ембріона. Йдеться про ген, що кодує невеличкий білок IGF_2, який нагадує інсулін. Цей білок постійно знаходять у тканинах ембріона, а в дорослих організмів він відсутній. В ембріоні є інший білок, IGF_2R, який прикріплюється до білка IGF_2. Мета цієї взаємодії наразі невідома. Можливо, його завдання полягає у видаленні білка IGF_2 з організму. А тепер зауважте, що обидва гени, IGF_2 і IGF_2R, диверсифіковані за походженням: перший зчитується лише з батьківської хромосоми, а другий — лише з материнської. Вочевидь, тут ми спостерігаємо приклад незначного протистояння між батьківськими генами: ген від батька намагається прискорити розвиток ембріона, а ген від матері — пригальмовує його (Haig D., Graham C. 1991. Genomic imprinting and the strange case of the insulinlike growth factor II receptor. *Cell* 64: 1045–1046).

За теорією Хейга, статевий імпринтинг повинен бути властивий саме таким конкуруючим парам генів. Подібна ситуація мала б виявлятися і в геномі людини. Людський ген IGF_2 на хромосомі 11 також зчитується тільки з батьківської хромосоми. Трапляється, коли на одній хромосомі опиняються дві копії цього гена, що спричиняє синдром Беквіта-Відемана. За таких обставин серце і печінка виростають надто великими. Крім того, розвиток ембріона часто супроводжується появою пухлин. Для гена IGF_2R у людини імпринтинг не виявлений, та, схоже, цю роль узяв на себе інший диверсифікований ген, H_{19}.

Якщо два диверсифікованих гени лише те й роблять, що воюють один з одним, то, напевне, їх можна було б відключити, не завдавши шкоди організму? Хоч як дивно звучить ця гіпотеза, але таке може бути. Зруйнування обох генів не заважає розвитку нормального ембріона миші. Ми повертаємося до теми, яку вже розглядали на прикладі хромосоми 8, до питання про егоїстичні гени, які працюють виключно заради себе і абсолютно не опікуються процвітанням організму та популяції. Багато вчених вважають, що у статевому імпринтингу генів немає ніякого раціонального

зерна, бо від них організму — жодної користі. Це лише ще одне підтвердження теорії егоїстичних генів і статевого антагонізму.

Щойно ми починаємо мислити категоріями егоїстичних генів, на думку спадають несподівані ідеї та гіпотези. Розглянемо одну з них. Ембріони в одній утробі, керовані батьківськими генами, можуть поводитися по-різному залежно від того, який набір генів їм припав. Ці конкурентні відмінності будуть найбільше виявлятися тоді, коли яйцеклітини були запліднені сім'ям різних батьків, що в природі трапляється доволі часто. Конкуренція між ембріонами може призвести до добору більш егоїстичних батьківських генів. Від таких міркувань дуже легко перейти до практики та експериментально перевірити нашу гіпотезу. Показовим об'єктом для досліджень є миші. Різні види мишей суттєво відрізняються своєю поведінкою. Так, для самок виду *Peromyscus maniculatus* характерні безладні статеві зв'язки, тож у кожному посліді можна знайти мишенят від різних батьків. В іншому виді, *Peromyscus polionatus*, самки моногамні і зберігають вірність своєму єдиному обранцеві. Всі мишенята в посліді походять від одного батька.

Що станеться, якщо схрестити між собою мишей цих двох видів, *P. maniculatus* і *P. polionatus*? Зовнішній вигляд потомства залежатиме від того, до яких видів належали самець і самка. Від самця *P. maniculatus* (з безладними статевими зв'язками) в самки *P. polionatus* народяться мишенята неймовірно великого розміру. Якщо батьком буде моногамний *P. polionatus*, то в самки *P. maniculatus* мишенята народяться дуже дрібними. Ви схопили суть експерименту? Батьківські гени виду *P. maniculatus* розвивалися в умовах жорсткої конкурентної боротьби в утробі за материнські ресурси з іншими ембріонами, декотрі з яких навіть не були їхніми родичами. Материнські гени *P. maniculatus*, зі свого боку, розвивалися таким чином, аби дати змогу матері вгомонити своїх надто активних ембріонів. Батьківські та материнські гени виду *P. polionatus* еволюціонували у менш агресивних умовах,

тому в самки цього виду не було засобів, щоб протистояти батьківським генам виду *P. maniculatus*, а батьківські гени *P. polionatus* були недостатньо активними, щоб ембріони могли взяти своє в утробі самки *P. maniculatus*. Це призвело до того, що в одному експерименті мишенята виявилися надто великими, а в іншому — недорозвиненими. Яскрава ілюстрація до теми імпринтингу генів (Dawson W. 1965. Fertility and size inheritance in a Peromyscus species cross. *Evolution* 19: 44–55; Mestel R. 1998. The genetic battle of the sexes. *Natural History* 107: 44–49).

Немає жодної теорії, яка не мала б вад. Ця теорія надто проста, щоб бути правдоподібною. Зокрема, згідно з цією теорією, можна припустити, що зміни в диверсифікованих генах мають відбуватися доволі часто, позаяк тимчасовий успіх одного з генів у парі генів-антагоністів стимулює розвиток іншого гена. Проте порівняння диверсифікованих генів у різних видів не підтвердило цього припущення. Навпаки, виявилося, що такі гени доволі консервативні. Чимраз більше стає зрозумілим, що теорія Хейга пояснює лише деякі випадки імпринтингу (Hurst L. D., McVean G. T. 1997. Growth effects of uniparental disomies and the conflict theory of genomic imprinting. *Trends in Genetics* 13: 436–443; Hurst L. D. 1997. Evolutionary theories of genomic imprinting. In: Reik W., Surani A. (eds), *Genomic imprinting*, p. 211–237. Oxford University Press, Oxford).

Імпринтинг генів призводить до дивовижних наслідків. У чоловіків материнська копія хромосоми 15 містить у собі знак того, що вона надійшла від матері. Та вже в наступному поколінні в дочки чи сина ця сама хромосома міститиме знак батьківського походження. У якийсь момент має відбутися перемикання знаку хромосоми на протилежний. Немає сумнівів у тому, що така зміна відбувається, бо лише цим можна пояснити синдром Ангельмана. Жодних помітних ушкоджень на хромосомі 15 немає, просто дві хромосоми поводяться так, ніби обидві пішли від батька. Це пояснюється тим, що в потрібний момент в організмі матері

не відбулася зміна знаку хромосоми. Виникнення цієї проблеми можна простежити в поколіннях і виявити мутацію в невеликій ділянці ДНК, яка безпосередньо межує з диверсифікованими генами. Це так званий *центр імпринтингу*, що якимось чином вказує на походження хромосоми. Імпринтинг генів здійснюється за допомогою метилювання — біохімічного процесу, про який ми вже говорили, коли розглядали хромосому 8 (Horsthemke B. 1997. Imprinting in the Prader-Willi/Angelman syndrome region on human chromosome 15. In: Reik W., Surani A. (eds), *Genomic imprinting*, p. 177–190. Oxford University Press, Oxford).

Як уже зазначалося, метилювання «букви» С здійснюється клітиною для того, щоб вимкнути непотрібні гени і взяти під домашній арешт егоїстичні ділянки ДНК, які самі себе копіюють. Але на ранніх етапах розвитку ембріона під час утворення так званих бластоцист відбувається деметилювання хромосом. Гени згодом знову проходять процес метилювання на наступному етапі розвитку ембріона — гаструляції. Однак деметилювання відбувається не повністю. Диверсифікованим генам якось вдається оминути цей процес, у цьому разі активізується або лише материнський ген, або лише батьківський, тоді як інший парний ген залишається метильованим (неактивним). Є багато версій того, як усе це відбувається, та наразі немає жодного експериментально підтвердженого варіанта (Reik W., Constancia M. 1997. Making sense or antisense? *Nature* 389: 669–671).

Саме неповне деметилювання диверсифікованих генів робить таким складним процес клонування ссавців. Наприклад, жаб можна дуже легко клонувати, взявши ядро з будь-якої клітини тіла й помістивши його в яйцеклітину. Але таку процедуру не вдається виконати із клітинами ссавців, бо в будь-якій клітині як жіночого, так і чоловічого організму якась частина генів, важливих для розвитку ембріона, обов'язково відключена завдяки метилюванню. Тому невдовзі після відкриття явища імпринтингу генів було проголошено, що клонування організму ссавців у принципі

неможливе. У клонованому ембріоні диверсифіковані гени будуть або увімкнені, або вимкнені на обох хромосомах, що призведе до дисбалансу в розвитку ембріона. «Таким чином, — робить висновок вчений, який відкрив імпринтинг генів, — успішне клонування ссавців за допомогою ядер соматичних клітин є неможливим» (McGrath J., Solter D. 1984. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell* 37: 179–183; Barton S. C., Surami M. A. H., Norris M. L. 1984. Role of paternal and maternal genomes in mouse development. *Nature* 311: 374–376).

Проте цілком несподівано в 1997 році у Шотландії з'явилася клонована вівця Доллі. Досі вчені-«батьки» Доллі та інших клонів, які були після неї, не до кінця розуміють, як їм вдалося обійти проблему імпринтингу. Схоже, що процедури, яким піддавалася соматична клітина перед клонуванням, стерли всю інформацію про походження хромосом (Jaenisch R. 1997. DNA methylation and imprinting: why bother? *Trends in Genetics* 13: 323–329).

Диверсифікована ділянка хромосоми 15 містить близько восьми генів. Ген, відсутність якого призводить до розвитку синдрому Ангельмана, має назву UBE_3A. Одразу за ним ідуть два інших гени, які вважають основними кандидатами на роль генів, що викликають синдром Прадера-Віллі. Ці гени називаються *SNRPN* і *IPW*. Остаточно їхню роль не встановлено, однак можна припустити, що всьому вина — пошкодження гена *SNRPN*.

На відміну від інших генетичних захворювань ці синдроми виникли не через мутації у відповідних генах, а з інших причин. Під час формування яйцеклітини в яєчниках зазвичай їй дістається одна пара хромосом. У рідкісних випадках відбувається збій під час розділення хромосом, і в одній яйцеклітині опиняються дві парні хромосоми. Після запліднення такої яйцеклітини в ній вже виявляється три пари хромосом: дві від матері й одна від батька. Зазвичай таке трапляється під час пізнього материнства і закінчується здебільшого загибеллю ембріона. Лише в тому випадку, коли в яйцеклітині виявляється три хромосоми 21, що є найменшою

хромосомою людини, ембріону вдається вижити. В цьому разі народжується дитина із синдромом Дауна. В усіх інших випадках наявність зайвої хромосоми призводить до такої диспропорції біохімічних реакцій в клітинах, що розвиток ембріона унеможливлюється.

Яйцеклітина не така вже й беззахисна перед мінливістю долі. У нетривалий період від запліднення до початку розвитку ембріона вона може звільнитися від зайвої хромосоми. В результаті у клітині залишається, як і годиться, дві парні хромосоми. Однак в механізмі видалення зайвої хромосоми не береться до уваги її походження, тому видалення здійснюється випадковим чином. Хоча випадкове видалення гарантує, що у 66% випадків клітина позбудеться однієї з материнських хромосом, коли-не-коли видаляється батьківська хромосома, і розвиток ембріона продовжується із двома материнськими хромосомами. Знов-таки, здебільшого це не має великого значення, але не у випадку із хромосомою 15. Якщо в яйцеклітині виявилися дві материнські хромосоми 15, то відразу два гени UBE_3A, замість одного, включаються в роботу, натомість не працює жоден ген *SNRPN*. І як наслідок маємо синдром Прадера-Віллі (Cassidy S. B. 1995. Uniparental disomy and genomic imprinting as cause of human genetic disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 26: 13–20; Kishino T., Wagstaff J. 1998. Genomic organisation of the UBE3A / E6-AP gene and related pseudogenes. *Genomics* 47: 101–107).

На перший погляд ген UBE_3A не видається аж таким важливим. Його продуктом є «білковий клерк» середнього рівня, функція якого не зовсім зрозуміла, що працює в деяких тканинах шкіри і в лімфатичних клітинах. Пізніше, в 1997 році, одразу три групи вчених виявили, що цей ген вмикається також у тканинах мозку як у мишей, так і в людини. А це вже важливе відкриття! Обидва синдроми, Прадера-Віллі й Ангельмана, вказують на певні органічні ушкодження мозку хворих. Ба більше, з'ясувалося, що й багато інших диверсифікованих генів працюють у мозку.

Під час дослідження мозку миші були отримані дані про те, що лобові частки розвиваються переважно під контролем генів матері, тоді як за гіпоталамус несуть відповідальність батьківські гени (Jiang Y. Et al. 1998. Imprinting in Angelman and Prader-Willi syndromes. *Current Opinion in Genetics and development* 8: 334–342).

Дисбаланс був виявлений за допомогою методу, який полягає у створенні «химерних» організмів. Химерами в генетиці називають організми, отримані внаслідок злиття клітин двох генетично неоднорідних організмів. Таке трапляється в природі, зокрема у людей. Людина ніколи не здогадається, що вона є «химерою», без детального генетичного аналізу. Просто два ембріони на ранніх стадіях розвитку об'єднуються і продовжують розвиток як один організм. Можна розглядати цей феномен як явище, зворотне появі однояйцевих близнюків. Замість двох організмів з однаковим геномом, утворюється один організм, клітини якого містять хромосоми двох різних геномів.

У лабораторних умовах досить легко отримати химерну мишу. Потрібно лише трохи спресувати клітини зародків на ранній стадії розвитку. Але дослідники з Кембриджа дечого додали до цього експерименту: вони об'єднали нормальний ембріон миші з ембріоном, отриманим з яйцеклітини із двома парами материнських хромосом (у яйцеклітині об'єднали проядерця із цієї та іншої яйцеклітини). В результаті мишеня мало неймовірно велику голову. В іншому експерименті другий зародок отримували злиттям двох проядерець сперматозоїдів, тобто другий ембріон містив лише батьківські хромосоми. Цього разу химерне мишеня мало велике тіло і маленьку голову. Крім того, клітини з материнськими хромосомами були попередньо оброблені у спеціальний спосіб, завдяки чому вчені змогли визначити їх розподіл в ембріоні. Виявилося, що стріатум, кора головного мозку і гіпокамп в експериментальної миші складалися переважно із клітин, керованих материнськими хромосомами, тоді як у гіпоталамусі такі клітини були майже відсутні. В корі головного мозку здійснюється обробка сигналів із

навколишнього світу і формуються поведінкові реакції. Батьківські хромосоми були слабо представлені в головному мозку, але їх значно більше було в м'язовій тканині. Щодо головного мозку, то вони суттєво впливають на гіпоталамус, гіпофіз і передзорове поле. Ці ділянки мозку лежать в основі «лімбічної системи», відповідальної за регуляцію процесів емоційних реакцій. Роберт Трайверс (Robert Trivers) жартома сказав, що кора головного мозку бере на себе клопіт зі спілкування з родичами з боку матері, тоді як гіпоталамус є абсолютно егоїстичним органом (Allen N. D. 1995. Distribution of pathenogenetic cells in the mouse brain and their influence on brain development and behaviour. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 92: 10782–10786; Trivers R., Burt A. 1999. Kinship and genomic imprinting. *Results and problems in cell differentiation* 25: 1–21).

Отже, якщо ми розглядали плаценту як орган, щодо якого чоловічі гени не можуть покластися на жіночі гени, то жіночі гени не доручають чоловічим генам управління розвитком мозку. Якщо з нашим розвитком відбувається те саме, що й у мишей, то ми з вами живемо з материнськими думками і батьківським характером (це справедливо настільки, наскільки думки і характер передаються у спадок). У 1998 році в мишей був виявлений ще один ген зі статевим імпринтингом, який чинить суттєвий вплив на материнську поведінку самок мишей. Самки з працюючим геном *Mest* поводяться як зразкові матері. Якщо цей ген не працює, то зовні самка миші нічим не відрізняється від своїх подруг аж до появи мишенят. Такі самки стають жахливими матерями. Вони не доводять до кінця створення гнізда, вони не повертають у гніздо заблуканих мишенят, не стежать за їхньою гігієною та й взагалі мало приділяють їм уваги. Мишенята у таких самок зазвичай гинуть. Невідомо за якою логікою, але цей ген успадковується від батька. В організмі працює лише та версія гена, яка знаходиться на батьківській хромосомі, материнська ж версія гена блокована (Vines G. 1997. Where did you get your brains? *New Scientist*,

3 May: 34–39; Lefebvre L. et al. 1998. Abnormal maternal behaviour and growth retardation associated with loss of the imprinted gene *Mest*. *Nature Genetics* 20: 163–169).

З позицій теорії Хейга про генетичний конфлікт на етапі розвитку ембріонів, цей факт складно пояснити. Цікаву теорію для пояснення цього феномена запропонував японський вчений Йо Іваса (Yoh Iwasa). Він припустив, що оскільки стать ембріона встановлюється батьківською хромосомою (чи то хромосомою X, чи то хромосомою Y), то саме чоловіча хромосома X має працювати в жіночому організмі, тобто особливості жіночої поведінки мають визначатися генами хромосом з боку батька. Якщо працюватиме ще й жіноча хромосома X, то ефект фемінізації виявлятиметься також у синів, а в дочок — з подвійною силою. Звідси можна цілком логічно виснувати, що поведінковий статевий диморфізм має контролюватися чоловічими генами (Pagel M. 1999. Mother and father in surprise genetic agreement. *Nature* 397: 19–20).

Найкращим підтвердженням цієї ідеї став природний експеримент, вивчений і описаний Девідом Скьюзом (David Skuse) із колегами з Інституту здоров'я дитини (The Institute of Child Health) в Лондоні. Скьюз спостерігав вісьмох дівчат у віці від 6 до 25 років із синдромом Тернера — генетичним захворюванням, викликаним відсутністю частини хромосоми X. У чоловіків лише одна хромосома X, а в жінок їх дві, хоча в усіх клітинах організму працює тільки одна з хромосом X, інша ж інактивується. Сам факт відсутності частини хромосоми X у жінок не мав би спричиняти великих проблем. Справді, жінки із синдромом Тернера не мають відхилень, як фізичних, так і розумових, щоправда, у них часто виникають проблеми з адаптацією в суспільстві. Скьюз із колегами вирішили вивчити поведінку великої кількості пацієнтів із цим синдромом і простежити відмінності між тими, хто успадкував дефектну хромосому від батька, і тими, хто успадкував її від матері. Двадцять п'ятеро дівчаток із дефектом у материнській хромосомі X легше адаптувалися у колективі і виявляли

«високу комунікабельність та хороші практичні навички, завдяки чому налагоджувалися міжособистісні стосунки в колективі», що відрізняло їх від дівчаток із дефектом у батьківській хромосомі X. Скьюз із колегами встановили це за допомогою стандартних тестів на здатність до навчання, а також за допомогою опитувальників для батьків, у яких пропонувалося оцінити: чи виявляє дитина турботу до інших людей; чи відчуває вона, коли хтось засмучений або розлютований; чи зважає вона, вчиняючи щось, на зауваження дорослих; чи часто дитина вередує і чи може вона обходитися без уваги дорослих; чи легко дитину заспокоїти, коли вона роздратована; чи часто вона несвідомо кривдить інших людей; чи слухається вона батьків тощо. Навпроти кожного запитання батьки мали поставити своїй дочці оцінку за трибальною шкалою, після чого підраховувався загальний результат. Усі дівчатка із синдромом Тернера виявилися більш складними дітьми, ніж звичайні дівчатка та хлопчики їхнього віку, до того ж оцінки в дітей із дефектом у батьківській хромосомі X були майже вдвічі гіршими, ніж у дітей, які успадкували дефектну хромосому від матері.

Вчені дійшли висновку, що десь на хромосомі X є ген чи гени зі статевим імпринтингом, завдяки чому ці гени працюють лише на батьківській хромосомі й завжди вимкнені на материнській. Ці гени чинять певний вплив на соціальний розвиток дитини, зокрема на її здатність правильно оцінювати почуття інших людей (Skuse D. H. et al. 1997. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted locus affecting cognitive function. *Nature* 397: 19–20).

Тепер стає зрозумілим, чому аутизм, дислексія та інші проблеми з мовленням частіше виникають у хлопчиків, ніж у дівчаток. У хлопчиків лише одна хромосома X, успадкована від матері. Необхідні гени на ній можуть бути не тільки пошкоджені, а й вимкнені внаслідок імпринтингу. На момент написання цієї книжки такі гени ще не були виявлені, хоча факти імпринтингу інших генів хромосоми X відомі.

Справді, на хромосомі X таки було знайдено кілька генів, мутації в яких призводять до дислексії та (або) до епілепсії, однак наразі немає даних про імпринтинг цих генів (De Covel C. G. et al. 2004. Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family. *Journal of medical genetics* 41: 652–657; Lu J., Sheen V. 2005. Periventricular heterotopia. *Epilepsy & behavior* 7: 143–149).

Ще більш важливий результат полягає у розв'язанні давньої суперечки, яка тривала упродовж усього XX століття: що визначає поведінковий статевий диморфізм — природа чи соціальні умови? Декотрі вчені намагалися все звести до спадковості, заперечуючи роль навчання і соціальних традицій; хтось вбачав в усьому вплив соціуму, відкидаючи будь-яке успадкування поведінки. Втім, роль навчання і впливу суспільства ніхто ніколи не заперечував. Суперечки точилися переважно навколо того, чи чинить спадковість бодай якийсь вплив на поведінку чоловіка та жінки. Я саме писав цей розділ, коли моя однолітня донька знайшла маленьку пластмасову ляльку, скрикнувши від захоплення. Її старший брат колись давно так само вищав, знайшовши іграшковий трактор. Як і більшість батьків, я не вірю, що таку різницю у виявленні інтересу до іграшок спричиняє прихований вплив суспільства на однолітню дитину. Хлопчики й дівчатка за своєю природою мають різні нахили та інтереси. Хлопчики більш схильні до суперництва, цікавляться машинами, зброєю, ладні до активних дій. Дівчаткам більше до вподоби ляльки, прикраси та спілкування. Не лише соціальний уклад впливає на те, що чоловіки надають перевагу картам, а жінки — романам.

На підтвердження зазначеного вище можна навести один прикрий випадок, що стався в 1960 році у США. Через невдало проведене обрізання у новонародженого хлопчика був серйозно ушкоджений пеніс. Лікарі вирішили ампутувати його і, щоб позбавити юнака страждань, провели операцію зі зміни статі дитини, перетворивши його на дівчинку за допомогою хірургічного втручання

і гормональної терапії. Джон став Джоан і зростав (або зростала) з ляльками і сукнями. Дівчинка подорослішала й перетворилася на молоду жінку. У 1973 році психолог-фрейдист Джон Мані (John Money) опублікував свій висновок, зазначивши, що Джоан нормально розвинена дівчина, і це ще раз доводить непереконливість теорій про генетичну визначеність ролі чоловіка та жінки в суспільстві.

До 1997 року ніхто не спромігся перевірити цей факт. Коли Мілтон Даймонд (Milton Diamond) і Кейт Зігмундсон (Keith Sigmundson) спробували відшукати Джоан, вони знайшли чоловіка, щасливого у шлюбі зі своєю дружиною. Його історія відрізнялася від тієї, яку розповів Мані. Дитина постійно відчувала дискомфорт і бажання носити штани, гратися з хлопцями і дзюрити стоячи. Коли йому було 14 років, батьки розповіли, яке нещастя з ним трапилося, і хлопчик сприйняв це з полегшенням. Він припинив приймати гормони, змінив своє ім'я, знову ставши Джоном, почав одягатися і поводитися як чоловік, погодився на операцію з видалення грудей. У 25 років він одружився із жінкою та усиновив її дитину. Отже, цей випадок став яскравим прикладом успадкування поведінки чоловіка та жінки навіть усупереч цілеспрямованому впливу суспільства. Спостереження за тваринами також свідчать про спадкову основу поведінкових реакцій самців і самок. Мозок — це орган із вродженою статевою приналежністю. Наразі це твердження підкріплено даними генетиків, які виявили гени, що визначають статеву схильність, і гени зі статевим імпринтингом (Diamond M., Sigmundson H. K. 1997. Sex assignment at birth: long-term review and clinical implications. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* 151: 298–304).

Хромосома 16

ПАМ'ЯТЬ

Нагадаємо ще раз, геном — це книга рецептів усіх білків організму. Уважно прочитавши цю книгу від початку до кінця і зробивши поправки на деякі аномалії, як-от імпринтинг, досвідчений майстер зможе зібрати по крихтах цілий живий організм. Винайдення точного механізму прочитання і відтворення генів дозволить повторити подвиг Франкенштейна та зібрати людину в реторті. І що тоді? Недостатньо зібрати тіло та запустити перший подих. Щоб тіло стало живим, самого лише його існування замало. Організм має навчитися пристосовуватися до умов зовнішнього середовища, змінюватися у відповідь на зовнішні впливи, бути самостійним, звільнитися від свого творця. Є своя логіка в тому, що гени, як той бідолашний студент-медик з відомої книжки Мері Шеллі (Mary Shelly), втрачають контроль над організмом, який вони ж самі й створили, інакше їхнє дітище не знайде свого шляху у світі та зникне в безчассі. Геном не може вказувати серцю, коли йому битися, наказувати очам кліпати, а мозку думати. Попри те що гени визначають деякі параметри індивідуальності, інтелекту й характеру, у певний час вони делегують свої повноваження організму. На хромосомі 16 лежить ген, роль якого саме й полягає у передаванні управління перебігом подій від геному організму. Цей ген визначає здатність до навчання і запам'ятовування.

Мері Шеллі (1797–1851) — англійська письменниця, авторка книжки «Франкенштейн».

Життя людини багато в чому залежить від генів, що дісталися їй у спадок, та ще більше воно залежить від того, чого людина навчилася за своє життя. У геномі відображений навколишній світ. Природний добір бере інформацію з мінливого світу і матеріалізує цю інформацію у зміненні геному. Механізм працює безвідмовно, проте надто повільно. Потрібні покоління, щоб якась зміна закріпилася в популяції. Тож не дивно, що для власного процвітання геному довелося винайти більш швидкі механізми миттєвої зміни поведінки у відповідь на зовнішні стимули. За поведінку організму відповідає мозок і нервова система. Геном забезпечив вас нервами, щоб надіслати повідомлення про те, що руці гаряче. А тоді вже мозок каже вам, що треба відсмикнути руку від розпеченої поверхні плити.

Проблемою навчання займаються нейробіологи та психологи. Навчання видається нам протилежністю інстинкту. Інстинкт — це генетично успадкована поведінка, тоді як навчання — це зміння поведінки внаслідок надбання нових знань і досвіду. «Між інстинктом і здатністю до навчання немає нічого спільного», — торочили нам соціопсихологи впродовж усього минулого століття. То чому ж декотрі поведінкові реакції інстинктивні, а якісь є результатом навчання? Чому дар мови інстинктивний, а володіння мовою приходить до нас через практику і навчання? Джеймс Марк Болдвін (James Mark Baldwin), герой цього розділу, був маловідомим американським теоретиком-еволюціоністом кінця XIX століття. У 1896 році він виклав свої погляди у філософській статті, яка залишалася майже непоміченою за життя автора і після його смерті протягом 91 року, аж поки її не витягла на світ у 1980 році група програмістів. З подивом вони виявили, що трактат, написаний майже століття тому, найповніше відображує проблему їхніх досліджень — створення штучного інтелекту (Baldwin J. M. 1896. A new factor in evolution. *American Naturalist* 30: 441–451).

Міркування Болдвіна торкалися одного важливого питання: чому якусь частину інформації природа залишила для

індивідуального навчання, замість того щоб все було запрограмовано в інстинктах. Над суспільством тяжіє спільне переконання, що інстинкт — це погано, а навчання — добре, або, точніше, що інстинкт — це примітивно, а навчання — прогресивно. Ми віримо, що людина відрізняється від тварин саме здатністю до навчання премудростям життя, яка витіснила тваринні інстинкти. Вчені, що займаються штучним інтелектом, дотримуючись суспільних поглядів, одразу піднесли до ідеалу ідею створення самонавчального комп'ютера. Однак у загальнолюдських поглядах криється фатальна помилка. У поведінці людей інстинктів анітрохи не менше, ніж у тварин. Ми повзаємо в дитинстві, стоїмо, ходимо, плачемо і кліпаємо очима так само інстинктивно, як і решта тварин. Навчання зарезервоване лише для досягнення додаткових можливостей, таких як читання, водіння автомобіля, заповнення податкових декларацій та купівля в магазинах, причому в основі цих можливостей лежать ті самі тваринні інстинкти. «Основна функція свідомості, — пише Болдвін, — полягає в наданні можливості [дитині] навчитися тим навичкам, які не передалися у спадок».

Змушуючи себе навчатися чогось, ми покращуємо свою конкурентоспроможність, скориставшись з того, що в подальшому отримуємо змогу знаходити правильні рішення інтуїтивно. Отже, навчання — це голка, за якою тягнеться нитка інстинктів. Аналогічний приклад ми розглядали, коли йшлося про хромосому 13. Тоді зазначалося, що розвиток скотарства поставив людину перед проблемою перетравлення лактози. Перше рішення було культурно-соціальним: з молока почали виготовляти сир. Та пізніше організм знайшов інше рішення проблеми і зробив його вродженим: ген лактази почав активно працювати не лише у дітей, а й у дорослих. Можливо, навіть грамотність у подальшому може стати успадкованою ознакою, якщо безграмотні люди достатньо довго зазнаватимуть утисків. Природний добір є процесом виокремлення позитивної інформації з навколишнього середовища та кодування її в генах, тож еволюцію геному людини можна розглядати

як акумулювання генів, відповідальних за здатність до навчання, впродовж останніх чотирьох мільярдів років.

Утім у перетворенні практичних навичок на інстинкти є своя логічна межа. Наприклад, хоча підґрунтям живої мови є вроджений інстинкт, складно уявити, який шлях має пройти еволюція, щоб вродженим став ще й словниковий запас. Навіть більше, жива мова від цього лише втратила б свою гнучкість. Так, технічна термінологія суттєво полегшує спілкування фахівців, але робить їхню мову незрозумілою для оточуючих. Необхідний словниковий запас залежить від професії людини, віку, кола інтересів та інших чинників, які неможливо врахувати в генах. Така сама гнучкість виявляється і в тваринних інстинктах. Наприклад, птахи здатні коригувати отриману у спадок систему навігації, що дає їм змогу чутливо реагувати на зміни клімату і місцевості.

Болдвін уявляв собі взаємовідносини між інстинктом і навчанням не як протиріччя, а як зважену взаємодопомогу, баланс якої встановлюється на певному рівні для кожного виду. Так, молоді орли навчаються мисливських навичок у своїх батьків, що дає їм змогу краще пристосуватися до конкретних умов і основних об'єктів полювання в певному регіоні. Зозуля може розраховувати лише на свій інстинкт, бо вона не знає своїх батьків. Від самого народження зозуленя вже розуміє, що має позбутися зведених братів і сестер, знає, як мігрувати на зиму в певну область Африки, як ловити гусениць, як знайти підхожу пару птахів і непомітно відкласти яйце в їхнє гніздо. І все це завдяки вродженим інстинктам, а також власному життєвому досвіду.

Так само як ми недооцінюємо власні інстинкти, ми часто недооцінюємо здатність тварин до навчання. Наприклад, було встановлено, що вміння джмелів збирати нектар із різних видів квіткових рослин ґрунтується не на інстинкті, а на навчанні за методом проб і помилок. Уміло обходячись з одним видом квітів, джмелі спочатку поводяться незграбно на квітках іншого виду. Та, призвичаївшись до нової рослини, скажімо до ротиків, вони вже

професійно працюють з іншими рослинами, у яких квітки мають ту саму будову. Інакше кажучи, джміль може не лише навчатися, а й володіє задатками абстрактного мислення.

Інший добре відомий дослід з навчання тварин був проведений на організмах із простою будовою — морських червах. Більш примітивних створінь годі й уявити: тільце з віялом зябер, замкнене на все життя у будиночку-трубці. Нервова система являє собою групу гангліїв. Усе життя присвячене харчуванню та розмноженню за відсутності будь-яких підстав для неврозів. Такі черви не можуть мігрувати, спілкуватися одне з одним, літати або розмірковувати. Вони лише існують. Можна сказати, що на відміну від зозулі або джмеля їм взагалі не властива поведінка. Для чого таким істотам інстинкти, а тим паче навчання? Та попри все вони здатні навчатися.

Якщо спрямувати на черв'яка струмінь води, він ховає свої зябра у трубку. Та якщо струмінь води спрямовувати з якоюсь періодичністю, то черви починають ховати свої зябра не так інтенсивно. Навіть їм утямки, що регулярно повторювані дії не несуть у собі небезпеки. Вони «звикають» до цього впливу, а звичка — це вид навчання. Якщо, перш ніж спрямувати струмінь води на червів, кілька разів пропустити крізь резервуар з водою електричний струм, черви почнуть ховати зябра набагато інтенсивніше. Цей феномен називають *сенсибілізацією*. Можна виробити класичний умовний рефлекс, як у відомому досліді із собакою Павлова. Наприклад, можна навчити червів ховати зябра у відповідь на легке торкання поверхні води, якщо кілька разів супроводити цю дію розрядом струму. Тепер вони реагуватимуть на легке торкання поверхні води і будуть байдужими до обливання струменем води. Отже, навіть у морських червів закладені ті самі нахили до навчання, які були описані в собаки і в людини: звикання, сенсибілізація і асоціація, хоча черви не мають мозку. Усі рефлекси та їх зміни під час навчання контролюються черевним ганглієм — маленьким скупченням нервових клітин.

В Еріка Кендела (Eric Kandel), дослідника, який проводив цей експеримент, окрім приємності полякати червів, були й інші мотиви. Він прагнув установити базові механізми здатності навчатися. Що становить собою навчання? Які зміни відбуваються у нервових клітинах, коли мозок (або черевний ганглій) опановує нову звичку чи змінює поведінкову реакцію? Центральна нервова система становить собою мережу із численних нервових клітин, якими проходять нервові імпульси, що передаються від клітини до клітини через синапси. Дійшовши синапса, електричний сигнал перетворюється на хімічний, аби в наступній клітині знову перетворитися на електричний сигнал. Так електропоїзд мчить залізницею до поромної переправи. Потім вагони переправляються теплоходом на інший берег водойми, де рух знову продовжується залізницею. Кендел зрозумів, що секрет полягає у синапсах, які об'єднують нейрони. Навчання якимось чином пов'язане зі зміною фізіолого-біохімічних властивостей синапсів. Коли морський черв'як звикає до струменів води, відбувається послаблення зв'язку в синапсі, котрий об'єднує сенсорний нейрон із тим нейроном, через який надходить команда м'язам сховати зябра у трубці. Сенсибілізація, навпаки, посилює пропускну спроможність синапса. Поступово Кендел із колегами відшукали ту молекулу, що стежить за посиленням чи послабленням пропускної спроможності синапса. Цією молекулою виявився циклічний АМФ (циклічний аденозинмонофосфат).

Кендел виявив і описав каскад біохімічних реакцій, які запускаються циклічним АМФ. Аби полегшити сприйняття інформації, позначимо складні хімічні назви сполук літерами А, Б, В тощо.

Речовина А перетворюється на речовину Б, яка активізує речовину В, котра відкриває канал Г, завдяки чому до клітини надходить більше речовини Д, яка є нейромедіатором, що передає сигнал через синапс від одного нейрона до іншого.

Перекажу трохи подробиць щодо цієї схеми. Речовина Г приєднується до білка *CREB* і активізує його, змінивши просторову конфігурацію. Тварини з ушкодженим білком *CREB* можуть засвоювати нову інформацію, проте пам'ятають її лише кілька годин. Робота білка *CREB* спрямована на ввімкнення низки додаткових генів, за допомогою яких на тривалий час змінюється форма і функціональність синапса. Один із генів, що запускаються білком *CREB*, має назву *CRE*. Цей ген відповідальний за синтез циклічного АМФ. Ще кілька деталей, і я вас остаточно заплутаю. Та майте терпіння, я заберу ще дрібку вашої уваги. Обіцяю, що невдовзі ситуація проясниться (Schacher S. et al. 1988. cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* neurons that requires new protein synthesis. *Science* 240: 1667–1669).

Тепер я познайомлю вас із «неуком». Я не хочу нікого образити, просто саме так (*dunce*) називають мутанта мухи, нездатного запам'ятати запах, після якого відбувається розряд струму. Мутанта виявили в 1970-х роках. Це був перший у серії мутант із проблемами навчання, якого отримали в дослідах на дрозофілах за допомогою опромінення. Мутанти добиралися за нездатністю запам'ятовувати прості послідовності подій в експерименті. Дефектні мухи добиралися для схрещування, внаслідок чого невдовзі з'явилося багато різних ліній мутантних дрозофіл: *cabbage* (капуста), *amnesiac* (амнезивний), *rutabaga* (бруква), *radish* (редиска) і *turnip* (ріпа). (У генетиці дрозофіли, на відміну від генетики людини, немає жорстких вимог до іменування генів, тож вчені називають їх, як хочуть.) Наразі відомо 17 мутацій у дрозофіли, що призводять до проблем із пам'яттю. Натхнений роботами Кендела, Тім Туллі (Tim Tully) з відомої лабораторії Колд-Спрінг-Гарбор (Cold Spring Harbor Laboratory) вирішив розібратися із проблемами забудькуватості цих мух. На втіху Туллі та Кенделу, всі виявлені мутації були в генах, білки яких чи то беруть участь у синтезі циклічного АМФ, чи є рецепторами цього медіатора (Bailey C. H., Bartsch D., Kandel E. R. 1996. Towards a molecular definition of long-term

memory storage. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA* 93: 12445–12452).

Туллі добре знав, що коли за допомогою спрямованого мутагенезу він зможе отримати мутанта, який матиме проблеми з навчанням, то це дасть йому в руки інструмент для управління здатністю до навчання. Пошкодивши ген білка *CREB*, вчений отримав мутантний варіант мух, які були здатні до навчання, але швидко забували урок. Визначивши ключовий елемент здатності до навчання, Туллі невдовзі отримав мух з іншою мутацією — таких здібних, що вони схоплювали суть після однієї вправи, тоді як для звичайних мух урок доводилося проводити десятки разів, доки вони не починали розпізнавати запах, після якого відбувався розряд струму. Туллі зауважував, що в цих мух фотографічна пам'ять, однак ця властивість не покращувала їхнє життя. Аж надто вони були залежними від умовностей, немов підозріла людина, якій кілька разів потрапляли на очі статті про аварії на велосипедах у сонячну погоду, через що вона відмовилася від поїздок на велосипеді у світлий час доби. Мислення вимагає зваженої роботи двох процесів: запам'ятовування і забування. Зі мною часто буває, що я точно пам'ятаю, ніби вже читав цей текст або слухав передачу, проте зовсім не пам'ятаю, про що йтиметься далі. Пам'ять начебто розчиняється в минулому: контури ще видно, проте деталей вже не розгледіти. Нездатність забувати — така сама хвороба пам'яті, як і нездатність навчатися (Tully T. et al. 1994. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila*. *Cell* 79: 39-47; Dubnau J., Tully T. 1998. Genetic discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory. *Annual Review of Neuroscience* 21: 407–444).

Туллі вірив, що в основі всіх процесів пам'яті лежить білок *CREB*, який виконує своєрідну роль повелителя цілого сонму слухняних генів. Стало зрозуміло, що ключ до пам'яті криється у генетиці. Здається, людина нарешті звільнилася з-під тиранії генів, отримавши здатність навчатися, замість того щоб сліпо йти за вродженими інстинктами, проте одразу ж з'ясувалося, що

в основі навчання знов-таки лежать гени, завдяки яким навчання стало можливим.

Навряд чи вас здивує той факт, що білок *CREB* не є специфічним для червів і мух. Майже такий самий ген є у мишей. До речі, мутантні миші з дефектним геном *CREB* виявилися нездатними до запам'ятовування найпростіших речей, наприклад, де знаходиться платформа для виходу з водного басейну, — один із класичних тестів перевірки здатності до навчання у мишей. Вони також не могли запам'ятати, яка їжа безпечна, а яка містить токсин. Будь-яку мишу можна тимчасово зробити забудькуватою, якщо впорснути їй у мозок антисенсову послідовність ДНК, яка тимчасово блокує ген *CREB*. І навпаки, надпам'ять і нездатність забувати відповідають стану гіперактивації гена *CREB* (Silva A. J., Smith A. M., Giese K. P. 1997. Gene targeting and the biology of learning and memory. *Annual Review of Genetics* 31: 527–546).

Від геному миші до геному людини лише один крок. Ген *CREB* у нас також є. Цей ген лежить на хромосомі 2, а на хромосомі 16 знаходиться інший допоміжний ген — *CREBBP*, який так само залучений у процес управління пам'яттю. На хромосомі 16 лежить ще один ген пам'яті, який кодує альфа-інтегрин, що й дало мені підставу присвятити даний розділ цій темі.

У дрозофіл циклічний АМФ найактивніше синтезується у спеціальному відділі мозку, який називають грибоподібним тілом. Він становить собою групу нейронів, яка здіймається у вигляді грибоподібного відростка понад крихітним мозком ледь помітної мухи. Якщо в мозку мухи немає грибоподібного тіла, вона повністю втрачає здатність до навчання в тестах із запахами та електричним розрядом. Грибоподібне тіло є чимось на кшталт офісу для білка *CREB* і циклічного АМФ. Лише тепер ми починаємо розуміти, як працює ця система. Здійснивши систематичний пошук мутантів, які мають проблеми з навчанням, Рональд Девіс (Ronald Davis), Майкл Гротевіл (Michael Grotewiel) та їхні колеги в Х'юстоні відкрили у дрозофіл ще одну мутацію, яку назвали *volado*. (Це

сленгове слово чилійських студентів означає вайлувату й неуважну людину. Саме так студенти Сантьяго називають своїх професорів.) Так само, як і у разі з мутаціями *dunce*, *cabbage* і *rutabaga*, мухи-*volado* зазнають проблем із запам'ятовуванням простих тестів, однак на відміну від інших мутацій ген *volado* не має нічого спільного з циклічним АМФ і з білком *CREB*. Цей ген кодує рецептор білка, так званий альфа-інтегрин, який також синтезується у грибоподібному тілі. Найімовірніше, цей білок керує створенням нових синапсів між нейронами та їх інтеграцією в мережу.

Щоб перевірити, чи не є цей ген «геном китайських паличок» (див. розділ 12), тобто чи не є його вплив на пам'ять опосередненим погіршенням загального стану здоров'я мухи, дослідники з Х'юстона провели напрочуд добре спланований експеримент. У яйцеклітини мух зі зруйнованим геном *volado* вони вбудували генетичну касету з активною копією цього гена. Секрет полягав у тому, що на касеті ген *volado* функціонально був пов'язаний з білком «теплового шоку», тобто ген *volado* включався в роботу тільки після свого сусіда, для активізації якого необхідне підвищення температури повітря. За кімнатної температури мух неможливо нічому навчити. Якщо трохи підвищити температуру, мухи починають чудово запам'ятовувати тест, щоправда за кілька годин, коли організм мух адаптується до теплового шоку, їхня здатність до навчання сходить нанівець. Експеримент показав, що продукт гена *volado* потрібен під час навчання, тобто він не лише створює передумови для навчання, а є також інструментом, за допомогою якого інформація записується в мозок (Davis R. L. 1993. Mushroom bodies and *Drosophila* learning. Neuron 11: 1–14; Grotewiel M. S. et al. 1998. Integrin-mediated short-term memory in *Drosophila*. *Nature* 391: 455–460).

Той факт, що білок, роль якого полягає в управлінні створенням синапсів, є ключовим елементом запам'ятовування, наштовхує нас на думку, що пам'ять сама собою є сукупністю синапсів між нейронами. Вивчаючи щось, ми змінюємо фізичну мережу

нейронів мозку таким чином, щоб за допомогою створення нових зв'язків там, де їх раніше не було чи вони були слабкими, записати в пам'яті нову інформацію. Я ладен пристати на версію, що пам'ять працює саме так, але осягнути цей процес я не в змозі. Яким чином слово «*volado*» може бути представлене комбінацією синапсів? Щоб зрозуміти це, моєму мозкові очевидно не вистачає синапсів. Утім, якщо звести пам'ять до комбінацій молекул у нейронах, це суттєво не спростить проблему. Вчені мають розкрити ще одну грандіозну таємницю людства — таємницю пам'яті. Це ж який надпотужний комп'ютер треба мати, щоб розібратися у хитросплетіннях мільярдів нейронів, які не лише надають механізм пам'яті, а й самі є пам'яттю! Як на мене, це значно складніша й цікавіша тема, ніж квантова фізика, не кажучи вже про всілякі дурниці, пов'язані з НЛО.

Отже, що вже відомо про цю велику таємницю? Виявлення мутації *volado* докинуло нам гіпотезу, що інтегрин грає ключову роль у процесах навчання і запам'ятовування. Проте вчені ще раніше знали про важливість інтегрину. Так, на початку 1990-х років вже було відомо, що ліки, які блокують інтегрин, впливають на пам'ять. Найсильніший вплив ці препарати чинять на процес *тривалої потенціації*, тобто на довготривалу й асоціативну пам'ять. У глибині мозку знаходиться структура, яка називається гіпокампом (від грец. *hippocampus* — морський коник). Частину гіпокампу називають рогом Амона (давньоєгипетський бог, якого часто зображували у вигляді козла чи барана і якого Александр Македонський оголосив своїм батьком після таємного відвідування ним оази Сива в Лівії). У розі Амона зібрано велику кількість пірамідальних нейронів (знову асоціація з Давнім Єгиптом), до яких підступають численні відростки сенсорних нейронів. Пірамідальний нейрон доволі складно активізувати. Для цього одночасно мали б надійти принаймні кілька імпульсів від різних сенсорних нейронів. Після активізації пірамідальний нейрон стає більш чутливим, але його чутливість вибіркова. Він реагує тільки

на сигнали від тих нейронів, які активізували його. Так, вигляд піраміди і слово «Єгипет» можуть утворити пару зі спільним пірамідальним нейроном, внаслідок чого один сигнал викликає асоціацію з іншим сигналом. А тим часом словосполучення «морський коник», навіть якщо сигнал від нього спрямовується до того самого пірамідального нейрона, не викликає асоціацій ні з пірамідами, ні з Єгиптом, оскільки сигнали не були одночасними. Це приклад роботи процесу тривалої потенціації. Можливо, тепер, якщо ви почуєте слово «Єгипет», то згадаєте про пірамідальний нейрон. Це означає, що у вас в гіпокампі утворилася ще одна асоціація.

Довготривала потенціація, так само, як і процес навчання морських червів, повністю ґрунтується на зміненні фізіологічних властивостей синапсів. У цьому разі змінюється провідність синапсів між сенсорними і пірамідальними нейронами. Зміна властивостей синапсів відбувається за участі інтегрину. Цікаво, що блокування інтегрину не заважає виникненню асоціації, але перешкоджає закріпленню цієї асоціації на тривалий час. Ймовірно, від інтегрину якось залежить тривкість утвореного синапса.

Розглянувши наведені вище приклади, можна припустити, що пам'ять зберігається в пірамідальних нейронах. Спогади про дитинство взагалі не пов'язані з гіпокампом. Вони зберігаються в корі головного мозку. В гіпокампі відбувається підготовка матеріалу для тривкого запам'ятовування. Якимось чином асоціації, які з'явилися нещодавно, передаються в кору головного мозку для довготривалого зберігання. Це відомо завдяки лікарським описам наслідків кількох трагічних нещасних випадків, що сталися в 50-х роках минулого століття. Один із пацієнтів, відомий у науковій літературі як Н. М., переніс лоботомію, що була необхідна як засіб порятунку від нападів епілепсії, спричинених аварією на велосипеді. Інший пацієнт, відомий як N. A., був оператором авіаційного радара. Якось він збирав модель літака за своїм столом, щоб трохи згаяти час. І так сталося, що, відірвавшись від свого заняття, він раптово обернувся. А в цей час його товариш, також

мабуть від нудьги, вправлявся з рапірою і саме робив випад уперед. Рапіра пройшла крізь ніздрю прямо в мозок нещасного.

Обидва чоловіки понині страждають на амнезію. Вони пам'ятають лише те, що було з ними в дитинстві та замолоду, однак пам'ять різко уривається на подіях, які відбулися впродовж кількох років, що передували нещасному випадку. Вони пам'ятають і можуть повторити те, що сталося кілька хвилин тому, якщо їх не перепиняти. Та варто їх відволікти, як пам'ять миттєво стирається. Короткочасна пам'ять не переходить у довготривалу. Вони не пам'ятають облич людей, з якими зустрічаються роками щодня після нещасного випадку. N. A., у якого менш важка форма амнезії, скаржився, що не може дивитися фільми по телевізору, бо після реклами повністю забуває зміст фільму.

H. M. може оволодівати новими практичними навичками і легко потім використовує їх у побуті, проте не пам'ятає, коли він цього навчився і хто його вчив. Усе це свідчить про те, що процесуальна пам'ять формується інакше, окремо від декларативної пам'яті фактів і подій. Цю відмінність між типами пам'яті підтверджують інші спостереження. Так, були описані випадки амнезії у трьох юнаків, які не могли запам'ятовувати факти і події, та попри те закінчили школу, бо читання, письмо і розв'язання задач не становило для них якихось труднощів. Сканування мозку показало, що у всіх трьох юнаків розмір гіпокампу менший, ніж в інших людей (Vargha-Khadem F. et al. 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277: 376–380).

Тепер уже не лише відомо, що запам'ятовування відбувається за участі гіпокампу, а й можна припустити, як це відбувається. У пацієнтів H. M. і N. A. були ушкоджені ділянки мозку, що зв'язують між собою дві зони обробки і зберігання пам'яті, — медіальна частина скроневої частки великого мозку (була видалена у H. M.) і проміжний мозок (частково ушкоджений у N. A.). Ґрунтуючись на цих даних, неврологи поступово звузили зону пошуку основного центру пам'яті до ділянки, яку називають навколоносовим

кортексом. У цій ділянці сигнали від зорових, слухових, нюхових та інших сенсорних нервів обробляються і перетворюються на асоціативну пам'ять, ймовірно, за активної участі білка *CREB*. Потім інформація передається в гіпокамп, а звідти — у проміжний мозок для тимчасового зберігання. Якщо інформація виявиться запитуваною, то вона буде надіслана для тривалого зберігання в кору головного мозку. З вами, мабуть, траплялася така дивина, коли ви раптом могли згадати номер телефону, не заглядаючи у записник. Просто вночі під час сну інформація із проміжного мозку була переміщена в кору головного мозку. В експериментах на щурах було доведено, що нейрони проміжного мозку активізуються вночі.

Мозок людини — ще більш вражаючий утвір, ніж геном. Трильйони синапсів, що утворюють тривимірну мережу, несуть у собі незрівнянно більше інформації, ніж мільйони нуклеотидів, вишикуваних в лінійну послідовність. Мозок — не лише сховище даних, а й найпотужніший комп'ютер для обробки цих даних. Для його функціонування потрібна енергія і численні білки, які забезпечують генерування електричних імпульсів і хімічних сигналів. Уявляєте, наскільки це складніше молекули ДНК, яка складається лише з чотирьох нуклеотидів! Крім того, синапси і нейрони постійно змінюються і вловлюють нову інформацію, навіть коли ви просто дивитеся вдалечінь. Щоб змінити геном, потрібно багато поколінь. Мозок сприймає інформацію, яка зі свого боку змінює мозок, робить його більш вдатним у сприйнятті й обробці незвичайної інформації. Цей процес саморозвитку ми називаємо практикою. Геном у цьому плані найконсервативніший. Упродовж мільярдів років одні й ті самі гени виконують одні й ті самі функції під управлінням одних і тих самих механізмів контролю та регуляції. Наше життя значно різноманітніше й багатше, ніж суха механіка генів! Зупинимося на цьому та згадаємо, про що попереджав нас Джеймс Марк Болдвін і що так високо оцінили сучасні розробники штучного інтелекту: генетична спадковість

і воля розуму — два боки однієї медалі. Мозок створюється генами. Мозок буде настільки вдатним, наскільки був удатним проект мозку, закладений в генах. Здатність мозку змінюватися у відповідь на сигнали з навколишнього середовища також визначена генами. Великою таємницею природи є те, як простий, лінійний і консервативний геном може кодувати складний, тривимірний мозок, який динамічно розвивається. Ця таємниця ще чекає на своїх першовідкривачів, серед яких будуть не лише генетики, а й кібернетики, філософи і соціологи. Гени демонструють нам дивовижний приклад прогресивної еволюції, але не за рахунок посилення контролю над організмом, а завдяки делегуванню своїх повноважень більш високоорганізованим структурам. Нам є чого повчитися у наших генів.

Хромосома 17

СМЕРТЬ

Процес накопичення знань означає не лише появу нових зв'язків між нейронами, а й втрату старих зв'язків. У мозку ембріона нервові клітини утворюють значно складнішу мережу взаємозв'язків, багато з яких розриваються і зникають у міру того як організм дорослішає. Наприклад, у новонароджених половина клітин зорової кори головного мозку отримує імпульси відразу від обох очей. Скоро після народження внаслідок радикального урізання зайвих аксонів відбувається поділ зорової кори великих півкуль на зони, які обробляють інформацію лише від лівого чи правого ока. Втрата несуттєвих зв'язків приводить до функціональної спеціалізації ділянок мозку. Так само скульптор відколює зайві шматки від брили мармуру, щоб вивільнити схований у ній витвір мистецтва. У сліпих від народження немовлят ссавців спеціалізації зорової кори мозку не відбувається.

Усування зайвих зв'язків між нервовими клітинами означає не лише розриви синапсів. Гинуть самі клітини. Ми багато разів чули сумну історію про те, що нервові клітини гинуть і більше не відновлюються. За день можна втратити до 1 мільйона нервових клітин. А от у миші з дефектним геном *ced-9* нервові клітини не вмирають, що не робить її розумнішою. Навпаки, на таку мишу чекає смутний кінець з величезним, але абсолютно нерозвиненим мозком. В ембріонів на пізніх місяцях розвитку і в немовлят нервові клітини гинуть у мозку з неймовірною швидкістю. І це

відбувається не через хворобу, а є способом розвитку мозку. Якби клітини не гинули, ми б не могли мислити (Hakem R. et al. 1998. Differential requirement for caspase 9 in apoptotic pathways in vivo. *Cell* 94: 339–352).

За допомогою певних генів, до яких належить ген *ced-9*, здорові клітини організму вчиняють масовий суїцид. (Різні гени сімейства *ced* спричиняють загибель клітин інших органів.) Загибель клітин здійснюється строго за визначеним наперед планом. Так, у мікроскопічного черв'яка нематоди ембріон, що перебуває у яйці, складається із 1090 клітин, та вже згодом 131 з них гине, тож дорослий організм налічує рівно 959 клітин. Ці клітини нібито приносять себе в жертву заради процвітання організму, як ті солдати, що йдуть на смерть, відстоюючи рідну землю, або як робочі бджоли, які гинуть, залишаючи своє жало в тілі непроханого гостя. Аналогія, між іншим, не така вже й надумана. Взаємовідносини між клітинами організму справді нагадують стосунки між бджолами у вулику. Предки всіх клітин організму були колись одноклітинними організмами, які жили собі вільно. Їхнє «рішення» зорганізувати кооператив, якого вони дійшли десь 600 мільйонів років тому, було наслідком тих самих причин, які змусили об'єднатися в сім'ї суспільних предків комах (щоправда, сталося це набагато пізніше, приблизно 50 мільйонів років тому). Генетично споріднені створіння, в одному випадку на клітинному рівні, а в іншому — на рівні організмів, виявилися значно стійкішими до злигоднів, коли розподілили між собою функції, залишивши репродуктивну функцію в одному випадку статевим клітинам, а у другому — комасі-цариці сімейства (Ridley M. 1996. *The origin of virtue*. Viking, London; Raff M. 1998. Cell suicide for beginners. *Nature* 396: 119–122).

Аналогія виявилася такою вдалою, що дала змогу вченим краще зрозуміти природу багатьох неінфекційних соматичних захворювань. Часом бійці влаштовують бунти, звинувачуючи в якихось негараздах командування, та й з-поміж бджіл дисципліна

підтримується не лише інстинктом, а й завдяки колективній пильності та через відсутність ледарів, яких вони женуть із вулика. На генетичному рівні лояльне ставлення робочих бджіл до своєї цариці підтримується тим, що бджолина матка спарюється одразу з кількома самцями. Генетична неоднорідність потомства не дає змоги взяти гору генам, скерованим на розвал сім'ї та повернення до відокремленого способу життя. Проблема бунту є нагальною також для клітин багатоклітинних організмів. Повсякчас деякі клітини забувають про свій патріотичний обов'язок, який полягає у забезпеченні всім необхідним статевих клітин. Замість цього вони починають поділятися і поводитися як самостійні організми. Зрештою, кожна клітина є потомком предків, які колись були вільними. Припинення поділу суперечить основній тенденції розвитку всіх живих організмів, а точніше, їхніх генів, — відтворювати самих себе. В усіх тканинах організму щодня з'являються бунтівні клітини, які довільно діляться. Якщо організм не зможе зупинити цей процес, виникає ракова пухлина.

Та зазвичай організм має засоби для придушення бунту ракових клітин. Кожна клітина містить систему генів, які стоять на сторожі організму і запускають програму самознищення, щойно з'являються перші ознаки безконтрольного поділу клітини. Найвідоміший ген клітинного суїциду, про який було написано багато статей, починаючи відтоді, як він був виявлений у 1979 році, — це ген TP_{53}, що лежить на короткому плечі хромосоми 17. У цьому розділі ми розповімо про проблему раку з точки зору генів, чиє завдання полягає у забезпеченні самоліквідації ракових клітин.

Тим часом, як Річард Ніксон у 1971 році оголосив війну раку, вчені майже нічого не знали про свого ворога, окрім очевидного факту інтенсивного поділу клітин в уражених тканинах. Також було очевидно, що в більшості випадків онкологія не є ані інфекційним, ані спадковим захворюванням. Вчені дійшли спільної думки, що рак — це не окреме захворювання, а вияв найрізноманітніших порушень функціонування організму, часто пов'язаних

із впливом зовнішніх чинників, які призводять до неконтрольованого поділу клітин. Так, сажотруси «заробляють» собі рак мошонки через повсякчасний контакт із дьогтем; рентгенівське або радіаційне опромінення призводить до білокрів'я; у курців і будівельників, які працюють з азбестом, розвивається рак легенів тощо. Також було зрозуміло, що вплив канцерогенних чинників може бути не прямим, а пов'язаним із ослабленням усієї імунної системи організму в цілому. На проблему раку змогли поглянути під іншим кутом завдяки відкриттям кількох конкуруючих груп вчених. Так, у 1960 році Брюс Еймс (Bruce Ames) із Каліфорнії показав, що спільним між такими канцерогенами, як рентгенівське опромінення і дьоготь, є їхня здатність руйнувати ДНК. Еймс припустив, що причина раку криється в генах.

Інше відкриття сталося набагато раніше, ще в 1909 році: Пейтон Роус (Peyton Rous) довів інфекційну природу саркоми курчат. Його робота довго залишалася непоміченою, оскільки інфікування доволі складно відтворювалося в експерименті. Проте в 1960-х роках було описано багато нових онковірусів тварин, зокрема й вірус саркоми курчат. За своє давнішнє відкриття Роус отримав Нобелівську премію лише у віці 86 років. Незабаром були виявлені онковіруси людини і стало зрозуміло, що цілу групу онкологічних захворювань, таких як рак шийки матки, слід вважати деякою мірою інфекційними (Cookson W. 1994. *The gene hunters: adventures in the genome jungle*. Aurum Press, London).

Щойно стало можливим секвенування (прочитання) геномів організмів, вчені дізналися, що відомий вірус саркоми Роуса несе в собі особливий ген *src*, який відповідає за онкологічне перетворення клітин. У геномах інших онковірусів були виявлені свої «онкогени». Так само, як і Еймс, вірусологи побачили генетичну природу онкології. Однак у 1975 році новітню теорію про роль генів у розвитку раку було перевернуто догори дриґом. Виявилося, що страшний ген *src* має аж ніяк не вірусне походження. Це нормальний ген будь-якого організму — курячого, мишачого і нашого

з вами, — який шкідливий вірус саркоми Роуса просто поцупив в одного зі своїх господарів.

Більш консервативні лікарі довго відмовлялися визнавати генетичне підґрунтя онкологічних захворювань — зрештою, за винятком деяких рідкісних випадків, онкологія не є спадковим захворюванням. Вони забували про те, що геном має свою історію не лише від покоління до покоління, а й у кожній окремій клітині організму. Генетичні захворювання в окремих органах або окремих клітинах, хоча й не передаються у спадок, все ж залишаються класичними генетичними захворюваннями. У 1979 році, щоб підтвердити роль генів у виникненні раку, мишам було експериментально введено у клітини ДНК ракових клітин, що спричинило появу онкологічної пухлини.

У вчених одразу ж виникли гіпотези щодо того, до якого класу генів можуть належати онкогени. Безперечно, це мають бути гени, відповідальні за зростання і поділ клітини. Нашим клітинам такі гени потрібні для пренатального зростання ембріона і для розвитку дітей, а також для затягування і загоєння ран. Проте надзвичайно важливо, щоб довший час ці гени залишалися вимкненими. Неконтрольоване ввімкнення таких генів призводить до катастрофи. У «купі» зі 100 трильйонів клітин, що невпинно діляться, в онкогенів є безліч можливостей обминути заборони і залишитися ввімкненими навіть без участі таких мутагенів, як сигаретний дим або сонячний ультрафіолет. На щастя, у клітинах є також гени, роль яких полягає у знищенні клітин, які швидко діляться. Перші такі гени виявив у середині 1980-х років Генрі Гарріс (Henry Harris) з Оксфорда, і їх було названо супресорами пухлин. Їхній вплив протилежний активності онкогенів. Свою функцію вони виконують по-різному. Зазвичай відбувається блокування циклу розвитку клітини на певній стадії, аж поки механізми внутрішнього контролю не перевірять стан клітини. Якщо тривога була хибною, клітину буде розблоковано. З'ясувалося, що для виникнення ракової клітини в ній має статися дві події: ввімкнення

онкогена і зруйнування гена-супресора. Ймовірність виконання двох умов мізерна, утім це ще не вся історія. Увівши в оману гени-супресори, ракова клітина тепер має пройти ще один більш жорсткий генетичний контроль. Спеціальні гени активізуються через неприродний поділ клітини і дають команду іншим генам на синтез речовин, які вбивають клітину зсередини. Цю роль бере на себе ген TP_{53}.

Ген TP_{53} вперше був виявлений Девідом Лейном (David Lane) з Університету Данді (Dundee) у Шотландії. Спочатку його вважали онкогеном. А вже пізніше стало відомо, що його роллю є пригнічення ракових клітин. Лейн зі своїм колегою Пітером Голлом (Peter Hall) якось у пабі сперечалися про призначення гена TP_{53}, і Голл запропонував довести протиракову роль гена на собі як на морській свинці. Щоб отримати дозвіл для проведення дослідів на тваринах, потрібно було чекати місяцями, а волонтер був поруч. Голл кілька разів опромінив невелику ділянку шкіри на руці, а Лейн упродовж двох тижнів брав зразки тканини для біопсії. Після опромінення в клітинах було виявлено істотне підвищення вмісту білка p53 — продукту гена TP_{53}. Експеримент показав, що ген вмикається у відповідь на дію канцерогенного чинника. Лейн продовжив дослідження білка p53 як протиракового препарату. До того моменту, коли ця книжка побачить світ, він уже мав розпочати клінічні випробування препарату на групі добровольців під контролем лікарів. Невеличке шотландське містечко в гирлі річки Тей, яке досі славилося лише мішковиною та мармеладом, поступово перетворюється на світовий центр онкологічних досліджень. Білок став уже третім перспективним протираковим препаратом, розробленим вченими з Університету Данді.

У сучасній науковій літературі, пов'язаній з онкологією, білок p53 згадується частіше, ніж решта генів і білків. З часів відкриття цього білка він вважався найбільш перспективним для розробки нових ліків проти раку, і багато нових ліків було запропоновано, але до остаточного вирішення проблеми лікування цього

захворювання ще далеко. Сер Девід Лейн, якого автор книги згадує як засновника школи генетичної онкології в Данді, продовжив свої дослідження у Сингапурі, де у 2004–2007 роках був директором Інституту молекулярної і клітинної біології (Institute of Molecular & Cell Biology (IMCB) in Singapore).

Мутація в гені TP_{53} — одна з необхідних умов летального раку. У 55% випадків раку в людей у ракових клітинах виявляється дефект цього гена, а в разі раку легенів мутація виявляється більш ніж у 90% випадків. У людей із вродженим дефектом гена TP_{53} принаймні на одній хромосомі ймовірність виникнення онкологічних захворювань замолоду сягає 95%. Візьмемо, наприклад, рак прямої кишки. Зазвичай ця хвороба розпочинається з мутації в гені-супресорі *APC*. Якщо в розвиненому поліпі відбудеться ще одна мутація в онкогені *RAS*, то на місці поліпа з'явиться пухлина аденома. Захворювання переходить у більш небезпечну фазу після третьої мутації в одному наразі невизначеному гені-супресорі. Але пухлина стає летальною карциномою лише після того, як відбудеться четверта мутація в гені TP_{53}. Схожі схеми розвитку можна застосувати до інших форм раку. І завжди останньою відбувається мутація в гені TP_{53}.

Тепер ви бачите, чому рання діагностика раку є такою важливою для його успішного лікування. Що більшою стає пухлина, то вищою стає ймовірність чергової мутації як з огляду на загальні закономірності теорії ймовірностей, так і внаслідок чимраз зростаючої частоти поділу клітин, що призводить до помилок у геномі. В людей, схильних до онкологічних захворювань, часто виявляється мутація у так званих генах-мутаторах, що спричиняє зростання кількості випадкових мутацій в геномі. До таких генів, найімовірніше, належать гени раку молочної залози, $BRCA_1$ і $BRCA_2$, про які йшлося у розділі про хромосому 13. Ракові клітини перебувають під тиском того ж еволюційного процесу, що доволіє над популяцією кроликів. І так само, як потомки пари кроликів, що дуже швидко розмножуються, невдовзі витісняють

своїх пасивніших сусідів, у ракової пухлини лінії швидко зростаючих клітин витісняють помірно зростаючі клітини. Так само як у популяції кроликів виживають і залишають потомство лише ті особини, хто вміло ховається від сов і лисиць, у ракової пухлини з численних мутацій добираються лише ті, які дають змогу раковим клітинам успішно протистояти захисним силам організму. Розвиток ракової пухлини відбувається в точній відповідності до еволюційної теорії Дарвіна. Незважаючи на величезну різноманітність мутацій, перебіг онкологічних захворювань здебільшого є схожим. Мутації випадкові, але спрямованість селективного процесу і його механізми однакові для всіх людей.

Так само стає зрозумілим, чому ймовірність виникнення онкологічних захворювань подвоюється в нашому столітті кожні десять років, залишаючись переважно хворобою літніх людей. Внаслідок випадкових мутацій у частини людей в популяції рано чи пізно відбуваються мутації в генах-супресорах, таких як TP_{53}, чи в онкогенах, що призводить до незворотних і часто фатальних наслідків. Частка онкології серед причин смерті людей коливається від 10 до 50% — обернено пропорційно до рівня розвитку медицини. Якщо лікарі подолають інші захворювання, то середня тривалість життя зросте, й, відповідно, людина встигне накопичити ще більше мутацій, а відтак більш імовірним стає виникнення онкологічних захворювань. Ймовірність того, що внаслідок випадкових мутацій будуть ушкоджені важливі гени-супресори й активізовані небезпечні онкогени, надзвичайно низька. Та якщо ми помножимо цю ймовірність на кількість клітин в організмі та на кількість поділів, то за певний час ця ймовірність перейде в закономірність. «Одна фатальна мутація на 100 трильйонів клітинних поділів стає не такою вже й рідкістю», — сказав про це Роберт Вайнберг (Robert Weinberg 1998. *One renegade cell.* Weidenfeld and Nicolson, London).

Познайомимося ближче з геном TP_{53}. Він складається із 1179 «букв» і кодує доволі простий білок p53, який досить швидко

руйнується в клітині іншими білками і «живе» в середньому не більше 20 хвилин. До того ж упродовж усього цього часу білок p53 перебуває в неактивному стані. Та щойно в клітині виникають певні сигнали, синтез білка стрімко зростає, а його деградація ферментами клітини припиняється. Що це за сигнали, достеменно невідомо. Певно, що фрагменти ДНК, які утворюються внаслідок зруйнування чи неправильного копіювання хромосом, є одним із таких сигналів. Розірвані фрагменти ДНК також впливають на активність самого білка p53. Як бійці спецназу, молекули білка кидаються в бій. Можна уявити собі, що хвацький білок p53 виходить на сцену і заявляє: «Від цієї миті я власноруч керуватиму операцією». Основна функція білка p53 полягає в залученні до роботи інших генів і білків. Далі події розвиваються за одним із таких сценаріїв: або клітина припиняє проліферацію і реплікацію ДНК, допоки ситуацію проясняють спеціальні репаративні білки, або запускається програма на самознищення.

Ще одним сигналом, який активізує білок p53, є брак кисню у клітині, що є характерним для ракової пухлини. Всередині швидко зростаючої пухлини порушується кровопостачання, і клітини починають задихатися. Злоякісні новоутворення долають цю проблему завдяки виробленню спеціальних гормонів, які змушують організм утворювати нові артерії задля живлення пухлини. Саме цим артеріям, що нагадують клішні рака, пухлина завдячує своєю назвою, яку використовували ще у Стародавній Греції. Цілий напрям у розробці ліків від раку присвячено пошуку речовин, які блокують процес *ангіогенезу* — утворення нових кровоносних судин в раковій пухлині. Та зазвичай білок p53 бере під контроль ситуацію ще до того, як пухлина візьметься до ангіогенезу, і знищує її на ранніх стадіях розвитку. У тканинах з поганим кровопостачанням, як-от шкіра, сигнал браку кисню недостатньо чіткий, що дає змогу пухлині розвинутися та нейтралізувати білок p53. Певне, тому меланома шкіри є такою небезпечною (Levine A. J. 1997. P_{53}, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88: 323–331).

Тож не дивно, що білок p53 називають «захисником геному», або навіть «ангелом-хранителем геному». Ген TP_{53} становить собою щось на зразок капсули з отрутою в роті агента, яка розчиняється лише у слушний момент. Таке самогубство клітин називають *апоптозом*, що грецькою означає «опадання», «листопад». Це найефективніший природний засіб боротьби з раком, остання лінія оборони організму. Сьогодні дедалі більше накопичується свідчень про те, що майже всі сучасні успішні засоби лікування раку так чи інакше впливають на білок p53 та його колег. Раніше вважалося, що ефект радіотерапії та хіміотерапії зводиться до руйнації ДНК у клітинах, які швидко діляться. Якщо це справді так, то чому в одних випадках лікування ефективне, а в інших — не має жодного ефекту? В розвитку будь-якої ракової пухлини настає мить, коли її клітини припиняють реагувати на радіо- і хіміотерапію. Чому так стається? Якщо терапія лише вбиває зростаючі клітини, то ефективність лікування має чимраз збільшуватися відповідно до того, як зростає пухлина.

Скотт Лоу (Scott Lowe) з лабораторії Колд-Спрінг-Гарбор знайшов відповідь на це запитання. «Протипухлинна терапія, справді, пошкоджує деякою мірою ДНК у зростаючих клітинах, — зазначив він, — проте недостатньо, щоб убити їх». Натомість фрагменти зруйнованої ДНК є кращими стимуляторами активності білка p53, який запускає процес самознищення ракових клітин. Отже, радіо- і хіміотерапія більше нагадує вакцинацію — процес активізації внутрішніх захисних сил організму. Невдовзі з'явилися експериментальні дані, які підтверджували теорію Лоу. Опромінення, а також хімічні речовини 5-фторурацил, етопозид і доксорубіцин, що їх часто використовують у хіміотерапії, викликали апоптоз у лабораторній культурі тканин, інфікованої онковірусом. А в тих випадках, коли на пізніх стадіях захворювання ракові клітини припиняють реагувати на терапію, це завжди супроводжується мутацією в гені TP_{53}. У пухлин шкіри, легенів, молочної залози, прямої кишки, крові та простати, які не піддаються

лікуванню, мутація в гені TP_{53} відбувається ще на ранніх стадіях розвитку хвороби.

Це відкриття мало важливе значення для пошуку нових засобів боротьби з раком. Замість того щоб шукати речовини, які вбивають зростаючі клітини, лікарям варто було б вести пошук речовин, що запускають процес клітинного суїциду. Це не означає, що хіміотерапія не дає жодної користі, але її ефективність є наслідком випадкового збігу. Тепер, коли механізми терапевтичного впливу на ракові клітини стають більш зрозумілими, можна очікувати на якісний прорив у створенні нових ліків. У найближчій перспективі можна буде принаймні позбавити хворих від зайвих мук. Якщо лікар за допомогою генетичного аналізу встановить, що ген TP_{53} вже зруйнований, то немає потреби піддавати пацієнта болісній, але непотрібній терапії в останні місяці його життя (Lowe S. W. 1995. Cancer therapy and p53. *Current Opinion in Oncology* 7: 547–553).

Онкогени, в їхньому нормальному немутованому стані, потрібні клітинам для зростання і поділу впродовж життя організму: шкіра має регенерувати, мають формуватися нові клітини крові, зростатися кістки, загоюватися рани тощо. Механізми пригнічення зростання ракових клітин мають бути врегульовані таким чином, щоб не заважати нормальному зростанню і розвитку організму. В організмі є засоби, що дають змогу клітинам не лише швидко ділитися, а й швидко припиняти зростання в потрібний момент. Тільки тепер стає зрозуміло, як ці механізми реалізуються в живій клітині. Якби ці механізми контролю були розроблені людиною, ми були б вражені цим нелюдським замислом.

І знову ключовим елементом системи стає апоптоз. Онкогени змушують клітину рости і ділитися, та водночас, хоч як дивно, деякі з них відіграють роль тригерів клітинного самогубства. Наприклад, ген *MYC* відповідає одразу за зростання і за смерть клітини, але його вбивча функція тимчасово блокується зовнішніми чинниками, так званими сигналами життя. Якщо сигнали

життя припиняють надходити, а білок гена *MYC* все ще перебуває в активній формі, настає смерть клітини. Творець, знаючи про нестримний характер гена *MYC*, забезпечив його двома протилежними функціями. Якщо в якійсь із клітин ген *MYC* виходить з-під контролю, цей самий ген призводить до самогубства клітини одразу після того, як припиняють надходити сигнали зростання. Творець ужив також додаткових запобіжних заходів, поєднавши разом три різних онкогени, *MYC*, BCL_{-2} і *RAS*, так, аби вони контролювали один одного. Нормальне зростання клітини можливе, лише коли всі три гени координують свою роботу один з одним. Як кажуть вчені, що відкрили цей феномен, «щойно пропорції порушуються, спрацьовує засув пастки, і клітина гине або опиняється в такому становищі, що вже не несе онкологічної загрози» (Hüber A.-O., Evan G. I. 1998. Traps to catch unwary oncogenes. *Trends in Genetics* 14: 364–367).

Моя історія про білок p53, як і вся моя книжка, має стати аргументом у суперечці з тими, хто вважає генетичні дослідження небезпечними для людства і пропонує всіляко обмежувати вчених у проникненні в таємниці природи. Всі спроби розібратися в роботі складних біологічних систем, не торкаючись їх, недолугі та безрезультатні. Самовіддана праця лікарів і вчених, які впродовж століть вивчали рак, хоча й варта визнання, дала мізерно мало порівняно з досягненнями останнього десятиліття, коли лікарі озброїлися генетичними методами досліджень. Одним із перших ідею проекту «Геном людини» озвучив у 1986 році італійський лауреат Нобелівської премії Ренато Дульбекко (Renato Dulbecco), який заявив, що це єдиний спосіб перемогти рак. Уперше у людства з'явилася реальна можливість отримати ліки від раку — найчастішої і жахаючої своєю невідворотністю причини смерті сучасності. І ця можливість була забезпечена генетиками. Ті, хто лякають людей міфічними монстрами генетичних експериментів, мають про це пам'ятати (Cook-Deegan R. 1994. *The gene wars: science, politics and the human genome*. W. W. Norton, New York).

Щойно природа знаходить вдале рішення однієї проблеми, цей самий механізм використовується для розв'язання інших проблем. Окрім виконання функції усунення ракових клітин, апоптоз відіграє важливу роль у протистоянні інфекціям. Якщо клітина інфікується вірусом, для організму буде краще, якщо вона самоліквідується (хворі мурахи і бджоли також залишають колонію, щоб не заражати своїх побратимів). Є експериментальні підтвердження суїциду заражених клітин, і відомі механізми, за допомогою яких деякі віруси намагаються заблокувати апоптоз клітин. Була відзначена така функціональність мембранного білка вірусу Епштейна-Барр, що викликає мононуклеоз. Два білки у вірусу папіломи людини, який викликає рак шийки матки, блокують ген TP_{53} та інші гени-супресори.

У розділі 4 зазначалося, що синдром Гантінгтона викликає незапланований апоптоз нервових клітин мозку, які вже нічим не можна замінити. У дорослої людини нейрони не відновлюються, тож ушкодження головного і спинного мозку часто призводять до незворотних наслідків. Здатність до розмноження нейрони втратили у процесі еволюції. Під час розвитку організму кожен нейрон набуває своєї неповторної функціональності та унікального значення в мережі нейронів. Заміна нейрона молодою, наївною і недосвідченою клітиною завдасть більше шкоди, ніж користі. Відтак апоптоз заражених вірусами нейронів на відміну від апоптозу в інших тканинах призводить лише до ескалації захворювання. Деякі віруси з невідомих наразі причин активно стимулюють апоптоз нервових клітин, зокрема енцефалітний альфа-вірус (Krakauer D. C., Payne R. J. H. 1997. The evolution of virus-induced apoptosis. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* 264: 1757–1762).

Апоптоз відіграє важливу роль в елімінації активних транспозонів. Найсуворіший контроль над егоїстичними генами встановлений для статевих клітин. Було визначено, що контрольні функції беруть на себе фолікулярні клітини яєчників і клітини Сертолі

в сім'яниках. Вони індукують апоптоз у дозріваючих статевих клітинах, якщо в них виявлені бодай якісь ознаки активності транспозонів. Так, у яєчниках п'ятимісячного ембріона жіночої статі міститься до семи мільйонів яйцеклітин. На момент народження залишається тільки два мільйони, і лише близько 400 яйцеклітин утворять яєчники впродовж життя жінки. Всі решта клітин, які суворі контролери визнали недостатньо досконалими, отримують команду на самогубство. Організм — це тоталітарна деспотична держава.

Хромосома 18

ЗЦІЛЕННЯ

На початку третього тисячоліття у нас вперше з'явилася можливість бути редакторами тексту, записаного в геномі. Геном вже не видавався священним, а став чимось на кшталт електронного документа на флешці, яку ми вмикаємо в комп'ютер. Можна дещо вирізати і дещо додати, переставити абзаци та змінити порядок слів. У цьому розділі йтиметься про те, як це можна вчинити і чи потрібно це робити. Дивно, та щойно до наших рук потрапили інструменти для редагування геному, як ми зніяковіло спинилися, і нам раптом захотілося як і раніше дивитися на геном, як на Святе Письмо. Отже, розглянемо, якими є сучасні засоби маніпулювання генами.

Хоча перед генетиками ніколи не ставилися такі далекосяжні цілі, вважається, що кінцевою метою розвитку генетики — якщо бажаєте, вінцем її розвитку — є генетичне моделювання людини. Напевно, в майбутньому, можливо за кілька століть, людину можна буде укомплектовувати новими генами, яких не існувало в природі. На сучасному етапі розвитку генетики йдеться лише про додавання генів, запозичених в інших людей чи у тварин і рослин. А чи можливо це? А якщо можливо, то чи збігаються такі операції з нашими уявленнями про етику?

Візьмемо за приклад ген на хромосомі 18, який пригнічує розвиток раку хребта. В попередньому розділі йшлося про цей різновид генів-супресорів, хоча точну локалізацію на хромосомах для

багатьох із них наразі не встановлено. Точне місцезнаходження на хромосомі 18 цього гена, якому вже дали ім'я *DCC*, також невідоме, натомість відомо, що цей ген управляє зростанням аксонів у стовбурі спинного мозку і начебто безпосередньо ніяк не пов'язаний із пригніченням ракової пухлини. Можливо, супресором є інший ген, зчеплений із *DCC*. Є лише інформація, що мутації довкола цього гена, які виявляються за допомогою генетичних маркерів, істотно підвищують ризик захворювання на рак хребта. Чи з'явиться колись можливість витягти цей ген, як несправну свічку запалювання із двигуна автомобіля, і замінити його справною версією гена? У найближчому майбутньому, найпевніше, це стане можливим.

Я вже доволі немолода людина, тож пам'ятаю, як на початку своєї журналістської кар'єри розрізав роздруківку статті на абзаци за допомогою звичайних ножиць і склеював їх у потрібній послідовності, скориставшись звичайним клеєм. Тепер, аби пересунути абзац з місця на місце, я використовую маленькі кнопки текстового редактора, на яких люб'язні розробники компанії *Microsoft* помістили зображення ножиць та інших інструментів для позначення їхніх дій. (От щойно перетягнув і вставив цей абзац з іншого місця в тексті.) І все ж принципи редагування залишилися тими самими: вирізаємо текст в одному місці та вставляємо там, де він має бути.

Щоб зробити таке з текстом генів, нам також знадобляться ножиці та клей. На щастя, природа вже має такі інструменти і давно застосовує їх для своїх цілей. Замість клею використовуються ферменти лігази, які склеюють розірвані нитки ДНК. Ножиці — ферменти рестрикції — були виявлені в бактерій ще в 1968 році. У бактерій ці ферменти використовуються для боротьби з вірусами. З їхньою допомогою чужорідна ДНК розрізається на клаптики. Та на відміну від звичайних ножиць рестриктази доволі тямущі: вони ріжуть ДНК лише там, де виявляють якийсь «текст», а не де їм заманеться. Наразі відомо більше 400 різних рестриктаз,

і кожна шукає лише свій чітко визначений текст. Рестриктази працюють як справжні редактори, розрізаючи абзаци на частини тільки там, де є ключове слово.

У 1972 році Поль Берг (Paul Berg) зі Стенфордського університету за допомогою ферментів рестрикції розрізав у пробірці вірусну ДНК, а потім зшив клаптики випадковим чином за допомогою ферменту лігази. Він був першим, хто отримав «рекомбінантну» ДНК. Люди навчилися робити те, що ретровіруси роблять уже мільйони років: вбудовують свої гени у хромосому. Наприкінці минулого століття була отримана перша рекомбінантна бактерія: кишкова паличка із вбудованим геном жаби.

Це повідомлення розбурхало громадськість, яку непокоїло питання: а чи не несуть нові технології небезпеку людству. Такі побоювання висловлювали й самі вчені. Поширювалися думки про те, що варто було б зробити паузу та добре все обміркувати, перш ніж продовжувати експерименти з рекомбінації генів. У 1974 році в середовищі вчених звучали заклики до введення мораторію на проведення генетичних експериментів, що ще більше занепокоїло широку публіку: якщо вчені не впевнені в безпечності, то, мабуть, варто дослухатися до цієї перестороги. Природа помістила бактеріальні гени в бактерії, а жаб'ячі — в жаб. Хто ми такі, щоб порушувати природний перебіг подій? Чи не стикнеться людство з жахливими для себе наслідками? Конференція, що відбулася в Азіломарі (Asilomar) у 1975 році, відхилила доводи консервативно налаштованих вчених і дала згоду на відновлення досліджень у галузі генетичної інженерії з дотриманням найсуворіших заходів безпеки і під наглядом державних комітетів. Вчені визнали необхідність контролю, тож громадськість потроху заспокоїлася. Новий сплеск громадської критики генетичних досліджень припав на середину 1990-х років, однак цього разу темою була вже не так безпечність, як етичність методів.

З'явилися перші біотехнологічні компанії. Спочатку *Genentech*, тоді *Cetus* і *Biogen*, а потім багато різних компаній в усьому світі.

Неймовірні нові можливості привернули увагу бізнесменів. Вчені навчилися конструювати бактерії, які продукують невластиві їм білки, важливі для медицини, харчової промисловості й інших галузей виробництва. Не забарилися й перші розчарування. Наприклад, з'ясувалося, що бактерії не придатні для синтезу більшості людських білків, та й самі білки і їхня роль ще не були достатньо вивчені, щоб їх можна було активно використовувати в медицині. Попри чималі інвестиції у венчурні проекти наразі лише одна компанія приносить прибутки своїм акціонерам — *Applied Biosystems*, — яка розробляє обладнання для інших біотехнологічних компаній. І все ж приклади успішного впровадження у виробництво продуктів біотехнологічної промисловості добре відомі. Наприкінці 1980-х років гормон росту, отриманий за допомогою генетично модифікованих бактерій, замістив у медицині недешевий і потенційно небезпечний аналог, який отримують із мозку померлих людей. Перестороги широких мас громадськості щодо етичності та безпечності генетичних досліджень виявилася марними: упродовж 30 років використання методів генної інженерії не було жодного інциденту, що призвів би до людських жертв чи до екологічних проблем. Наразі все йде за планом.

Компанія *Genentech*, створена в 1976 році, лідирує в галузі генної інженерії. Вона працює над синтезом медичних препаратів (інсулін та багато інших гормонів, отриманих за допомогою бактерій). *Cetus* — компанія з розробки методів генетичної діагностики. У цій компанії було розроблено метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), який широко використовується в генетиці. *Biogen* — біотехнологічна компанія з виробництва препаратів для лікування аутоімунних захворювань та раку.

Методи генетичної інженерії більше вплинули на науку, аніж на промисловість. Вчені навчилися клонувати гени (не треба плутати клонування генів із клонуванням організмів). Суть клонування полягає в тому, що, знайшовши голку (ген) в сіні (геномі), дослідник отримав змогу вирізати цей ген і вставити його

в бактерію, щоб накопичити мільйони копій цього гена для подальших досліджень. За допомогою клонування були створені генетичні бібліотеки, які містять тисячі фрагментів геному людини, що перекривають один одного. Це дає змогу обрати будь-яку ділянку хромосоми для більш ретельного аналізу. Саме за допомогою генетичних бібліотек вчені, ще до початку робіт над проектом «Геном людини», вишукували важливі гени і «читали» записаний в них текст. Це копітка і виснажлива праця — знайти потрібний абзац у тексті, який містить три мільярди букв (це стос книжок заввишки 45 м). Співробітники Центру Сенгера при Веллком Траст (Wellcome Trust's Sanger Center), розташованого поблизу Кембриджа, — провідної організації у проекті «Геном людини» — читали геном зі швидкістю сто мільйонів букв за рік.

Одна з проблем вивчення геному полягає в тому, що 97% геному представлено безглуздою ДНК, інтронами, повторюваними мінісателітами і напівзотлілими псевдогенами. Розроблено метод, який дає змогу зосередитися на функціональних генах. Для цього створюються генетичні бібліотеки іншого типу: бібліотеки кДНК (*комплементарна ДНК*). Робота зі створення такої бібліотеки розпочинається з виділення із клітин всіх молекул РНК. Здебільшого ці молекули представлені інформаційною РНК — копіями генів, отриманими в результаті трансляції. Потрібно лише перетворити РНК назад на ДНК, і ви отримаєте бібліотеку функціонуючих генів без слідів безглуздих фрагментів ДНК. Та з'являється інша проблема — отримані фрагменти ДНК не мають ніяких табличок, які б вказували на місце гена у хромосомах. Наприкінці 1990-х років окреслилося серйозне протистояння в поглядах і методах між двома групами вчених, що працювали над проектом «Геном людини». Одна група, очолювана колишнім професійним серфінгістом, ветераном війни у В'єтнамі та мільйонером Крейгом Вентером (Craig Venter) з його компанією *Celera*, надавала перевагу штурмовим методам «шотган-секвенування» геному людини з паралельним комерційним патентуванням виявлених генів. Їм

протистояли академічні кола Кембриджа під керівництвом Джона Салстона (John Sulston), які фінансувалися громадською організацією «Веллком Траст». Вони надавали перевагу методам послідовного системного вивчення геному та опротестовували будь-які спроби комерціалізації проекту. Невідомо, хто з них візьме гору.

У 2002 році Крейг Вентер був звільнений акціонерами компанії *Celera*, коли стало зрозуміло, що патентування генів не є прибутковим, і це було ще одним переконливим підтвердженням унеможливлення комерціалізації фундаментальної науки. На науковій ниві доктор Вентер був більш успішним. З 2006 року він очолює науково-дослідний інститут, що носить його ім'я (J. Craig Venter Institute), крім того, він був засновником всесвітньо знаного Інституту генетичних досліджень (TIGR — The Institute for Genomic Research).

Повернімося до генетичних маніпуляцій. Змоделювати гени для використання в бактеріях набагато легше, аніж вставити новий ген у геном людини. Бактерії легко абсорбують маленькі циркулярні фрагменти ДНК, так звані *плазміди*, і використовують їх як свої власні. Крім того, організм бактерії представлений єдиною клітиною, натомість організм людини містить 100 трильйонів клітин. Якщо ціллю є генетичне модифікування людини, то ген потрібно вставити або в усі клітини, де він використовується, або в запліднену яйцеклітину ще до першого її поділу.

Відкриття в 1970 році ретровірусів, здатних створювати ДНК з молекул РНК, показало можливий шлях розвитку «генної терапії». Геном ретровірусу представлений невеликою молекулою РНК, яка містить команду для клітини: «скопіюй мене і встав у свою хромосому». Тож тепер треба лише взяти ретровірус, видалити з нього шкідливі гени, що викликають хворобу, вставити замість них потрібний ген людини та інфікувати отриманими вірусами хворого з генетичним дефектом. А тоді вірус виконає свою визначену природою роботу: проникне у клітини, скопіює себе і вставить корисні гени у хромосому.

Впродовж усіх 80-х років минулого століття тривали бурхливі дискусії щодо того, чи безпечною буде така терапія. Що коли ретровірус інфікує не лише соматичні клітини організму, а й статеві, закріпивши нову ознаку в поколіннях. Ретровірус може якимось чином повернути собі втрачені гени патогенності та викликати хвороби. Будь-що може статися. Скандал спалахнув у 1980 році, коли Мартін Кляйн (Martin Cline), який вивчав генетичні захворювання крові, з власної ініціативи спробував трансформувати геном ізраїльського пацієнта, який страждав на таласемію. (Він використав інший підхід, без ретровірусів.) Кляйн втратив свою роботу і гарну репутацію. Результати його експерименту ніколи не публікувались. Усі зійшлися на думці, що експерименти над людиною проводити наразі передчасно.

Досліди на мишах не лише відкрили нові перспективи, а й вказали на численні приховані проблеми. Генетична терапія виявилася не так небезпечною, як неефективною. Кожен ретровірус здатен заражати лише клітини чітко визначеної тканини. Розміри генів не мають бути надто великими, бо вони не вмістяться у вірусному капсиді. Вірус вставляє свої гени випадковим чином у будь-якому місці геному, часто там, де ці гени не працюють. Імунна система організму, яка веде постійну боротьбу із хвороботворними вірусами, легко розправляється зі «свійським» ретровірусом. Крім того, на початку 1980-х років лише невелику частку генів людини було вивчено і клоновано, тому було майже неможливим знайти серед них щось цікаве для генної терапії.

Однак до кінця 1989 року генетика вже залишила по собі низку взятих рубежів: за допомогою ретровірусу вдалося вставити в організм кролика ген мавпи, перемістити клонований ген людини у клітини культури тканини людини, а також вбудувати ген людини в мишу. Троє амбітних лисих експериментаторів, Френк Андерсон (French Anderson), Майкл Бліз (Michael Blease) і Стівен Розенберг (Steven Rosenberg), вирішили, що вже час переходити до експериментів на людях. Після довгої та наполегливої боротьби

з Американським федеральним урядовим дорадчим комітетом із проблем рекомбінантної ДНК (The American federal government's Recombinant DNA Advisory Committee) вони отримали дозвіл на проведення генетичних експериментів із добровольцями, у яких була остання стадія онкологічних захворювань. Довга суперечка виявила розбіжності в поглядах між вченими та лікарями. Академічні вчені вважали, що проводити тепер такі експерименти — це передчасний і непевний крок. Для лікарів, які щодня бачать смерть хворих від раку, неприпустимим було зволікання. «До чого такий поспіх?» — запитали якось в Андерсона на одній із чергових зустрічей з урядовцями. «У цій країні щохвилини помирає одна хвора на рак людина. Ми засідаємо 146 хвилин, а тим часом вже померло 146 осіб», — відповів він. Нарешті, 20 травня 1989 року дозвіл було отримано. За два дні Морісу Кунтцу (Maurice Kuntz), водієві трейлера, який помирав від меланоми, були введені нові модифіковані гени. Ці гени не мали боротися з раком чи постійно перебувати в тілі хворого. Такий собі невеличкий «додаток» до традиційної терапії раку. Клітини лімфоцитів, узяті у хворого і натреновані у пробірках на поїдання шкідливих ракових клітин, вводяться знову в тіло хворого. Цього разу в лімфоцити було додано один бактеріальний ген з єдиною метою — простежити розподіл і час існування лімфоцитів у тілі хворого. Кунтц помер, жодних приголомшливих результатів не було отримано, однак було започатковано генну терапію.

У 1990 році Андерсон і Бліз знову звернулися до Комітету, маючи ще більш амбітний проект. Цього разу гени справді мали б відігравати роль ліків, а не лише маркерів. Для експерименту обрали рідкісне генетичне захворювання — гострий комбінований імунодефіцит (SCID — Severe Combined Immune Deficiency). Генетичний дефект призводить до швидкої загибелі всіх лімфоцитів і до смерті хворої дитини від інфекцій. Якщо не тримати таку дитину в ізольованому стерильному боксі та не провести трансплантацію кісткового мозку від належного донора, звісно, за умови, що

трапиться диво і такий донор знайдеться, то життя хворої дитини буде недовгим. Хвороба виникає через мутації в гені *ADA* на хромосомі 20.

Андерсон і Бліз запропонували використати лейкоцити із крові хворої дитини — заразити їх ретровірусом з нормальним геном *ADA* і ввести у кров дитини. Пропозиція знову опинилася під шквалом критики, та вже з іншого боку. У 1990 році вже був запропонований інший метод лікування хвороби, так званий PEG-ADA. Цей метод полягав у тому, що у кров хворого вводиться не ген *ADA*, а сам білок, отриманий з організму корови. Так само, як діабет (ін'єкції інсуліну) або гемофілію (ін'єкції фактора коагуляції), хворобу SCID можна було лікувати ін'єкціями білка PEG-ADA. То чи варто в цьому разі вдаватися до генної терапії?

Будь-якій новій технології попервах складно конкурувати з більш розвиненими. Перші залізниці були набагато дорожчими за річковий транспорт і вельми ненадійними. Лише тривале вдосконалення й доведення до пуття нових технологій дає змогу принаймні зрівняти їх за ціною та ефективністю зі старими технологіями. Те саме було й з генною терапією. Білкова терапія видавалася більш надійною і перевіреною на практиці, хоча її очевидним недоліком були щомісячні ін'єкції дорогого препарату, які потрібно було робити впродовж усього життя. А якби генетичний підхід був реалізований, то вже після однієї процедури можна було б дати організму ген, необхідний для його нормального функціонування.

У вересні 1990 року Андерсон і Бліз ввели у кров трирічної Ашанті ДеСільва (Ashanthi DeSilva) клітини крові з генетично модифікованим геном *ADA*. Операція виявилася успішною. Кількість лейкоцитів у крові зросла втричі, суттєво підвищився вміст імуноглобулінів, і концентрація білка *ADA* у крові досягла чверті від норми у звичайних людей. Не можна сказати, що завдяки генній терапії дівчинка стала цілком здоровою. Вона й надалі отримувала регулярний курс ін'єкцій PEG-ADA. Однак стало зрозуміло,

що генна терапія є дієвою. На сьогодні кожна четверта дитина із синдромом SCID пройшла курс генної терапії. У жодному випадку не вдалося повністю відмовитися від ін'єкцій PEG-ADA, проте суттєво знизилися побічні ефекти від терапії лікарськими препаратами.

Незабаром список генетичних захворювань, які можна лікувати методами генетичної терапії, поповнився іншими хворобами, зокрема такими, як сімейна гіперхолестеринемія, гемофілія та муковісцидоз. Та, безперечно, головною метою був рак. У 1992 році Кеннет Калвер (Kenneth Culver) провів зухвалий експеримент, у якому споряджені генами ретровіруси були введені безпосередньо в тіло людини. (Досі ретровірусами обробляли лише культури клітин, які потім вводили в організм.) Ретровіруси були введені 20 пацієнтам безпосередньо в мозкову пухлину. Звучить загрозливо, чи не так, передусім якщо згадати про ретровіруси. Стривайте-но, ви ще не знаєте, якими генами були споряджені ретровіруси. Кожен містив ген, запозичений від вірусу герпесу людини. Після цього доктор Калвер призначив пацієнтам курс лікування проти герпесу. Ліки, націлені на білки вірусу герпесу, атакували ракові клітини. Позитивний ефект спостерігався лише в одного з п'яти пацієнтів. Не панацея, однак результат подає надію.

Наразі генна терапія переживає своє дитинство. Колись вона так само стане звичною операцією, як сьогодні пересадка серця. Важко сказати наперед, який із напрямків боротьби з раком — використання препаратів, які перешкоджають ангіогенезу, протителамеразних препаратів, білка p53 або методи генної інженерії — виявиться найуспішнішим. Та ще ніколи вчені не були так оптимістично налаштовані щодо можливості перемогти рак. І цей оптимізм майже цілком спирається на останні відкриття в генетиці (Verma I. M., Somia N. 1997. Gene therapy — promises, problems and prospects. *Nature* 389: 239–242).

Перспективність соматичної генної терапії вже не викликає сумнівів. Побоювання, звісно, залишилися, та принаймні вже нікого не

бентежить етичний бік питання. Це лише ще один вид терапії. Ніхто, кому довелося мати родичів або друзів, які пройшли курс протиракової хіміотерапії, не філософствуватиме на далекі від реального життя теми етичності генетичних маніпуляцій, якщо це дасть змогу замінити хіміотерапію менш болісними методами лікування. Основну загрозу наразі вбачають у тому, що нові гени можуть потрапити до статевих клітин і передатися наступним поколінням. До того ж маніпулювати генами статевих клітин людини, на що накладено суворе табу, набагато легше, аніж змінювати геном соматичних клітин. Саме створення за допомогою генної інженерії нових сортів рослин і порід тварин, у яких нові ознаки закріплені спадково, спричинило хвилю протестів у 1990-х роках проти, згідно з термінологією протестуючих, «технологій Франкенштейна».

Причин, через які генна інженерія рослин надто швидко набирала обертів, було кілька. По-перше, комерційний інтерес — на нові ефективні сорти сільськогосподарських рослин завжди був високий попит. У давнину за допомогою примітивної селекції наші далекі предки перетворили дикі малопродуктивні рослини на культурні сорти пшениці, рису і кукурудзи. Домоглися вони цього виключно маніпулюванням генами рослин, хоча за тих часів цього ще ніхто не знав. А вже в наші дні тими самими методами селекції вдалося підвищити сумарну врожайність сільськогосподарських угідь на 20% із розрахунку на душу населення, попри стрімке зростання кількості жителів земної кулі. Підвалиною «зеленої революції» також стала генетична модифікація рослин, хоча й робилося це все наосліп. Чи можна досягти ще кращих результатів завдяки цілеспрямованій, точковій маніпуляції генів?

Друга причина успіхів генної інженерії рослин — відсутність будь-яких проблем із клонуванням і розмноженням рослин. Шматочок хвоста миші не можна відрізати та виростити з нього нову мишу. З рослинами ж таке можна робити дуже легко. І, нарешті, третьою причиною було випадкове виявлення незвичайної здатності бактерії *Agrobacterium* заражати рослини своїм маленьким

кільцевим фрагментом ДНК, так званою Ті-плазмідою. Потрапивши до клітини, ця плазміда вбудовує себе у хромосому рослини. Виявилося, що ця бактерія є готовим природним вектором для перенесення генів у рослини. Дослідники розтирали листя рослин до клітинної маси, заражали клітини бактерією, а потім вирощували із клітин в культурі тканин нові генетично модифіковані рослини. В такий спосіб у 1983 році вперше був отриманий генетично модифікований тютюн, петунія, а потім і бавовна.

Для злакових, тривких до *Agrobacterium*, довелося розробити складніший метод. Образно кажучи, робилася ін'єкція мікроскопічних зерняток золота з прикріпленими ДНК генів безпосередньо у клітини рослини, для чого використовувалися різні пристосування, як-от акселератор частинок. Цей метод наразі є стандартним для всіх генетичних маніпуляцій з рослинами. З його допомогою було отримано тривкі до гниття помідори, витривалу проти довгоносика (*Anthonomus grandis*) бавовну, тривку до колорадського жука картоплю, витривалу до метелика (*Ostrinia nubilalis*) кукурудзу і багато інших генетично модифікованих рослин.

Перехід від експериментів із генетично модифікованими рослинами до реального використання не завжди йшов гладко. Інколи гени в польових умовах відмовлялися працювати. Так, у 1996 році бавовняний довгоносик знищив посіви генетично модифікованої бавовни, який мав би бути витривалим до цього шкідника. Іноді посіви знищували прибічники войовничих екологічних організацій. Та жодного разу вирощування таких рослин не завдало шкоди людям чи навколишньому середовищу. Найгостріша полеміка щодо безпеки генетичної модифікації рослин точилася в Європі. Зокрема, в Англії, де організації, які відповідали за безпеку продуктів харчування, вже мали лиху репутацію через епідемію «коров'ячого сказу», генетично модифіковані рослини потрапили під заборону, хоча в США наприкінці 1990-х років їх використовували повсюдно. Докинули дров до вогню події навколо компанії *Monsanto*, яка працювала над розробкою рослин, тривких до

її власного гербіциду суцільної дії «Раундапу». Це давало змогу фермерам використовувати «Раундап» для боротьби з бур'янами на полях, засіяних генетично модифікованими сільськогосподарськими рослинами. Така комбінація «протиприродних маніпуляцій із природою» з розширенням застосування гербіцидів у поєднанні зі зростанням доходів транснаціональної корпорації довела «зелених» до краю. Екотерористи в усій Європі почали знищувати насадження генетично модифікованого ріпаку та влаштовувати процесії в костюмах Франкенштейна. Боротьба з поширенням таких рослин і виготовлених з них продуктів була одним із трьох основних напрямків активності організації «Грінпіс» (Greenpeace).

Журналісти швидко підхопили гарячу тему і вкрай поляризували її за допомогою численних ток-шоу, де необізнаним глядачам пропонувалося відповісти на запитання: «Ви проти генної інженерії чи хочете жити серед монстрів?» Через втручання преси і телебачення змушений був податися у відставку вчений, який займався моделюванням генетично модифікованої картоплі. (Згодом він став одним з організаторів Friends of the Earth.) Побачила світ наукова публікація про те, що картопля, яка містить ген білка лектину, токсична для лабораторних щурів. За науковою публікацією вийшла істерична телепередача на тему токсичності генетично модифікованих рослин для усього живого. Журналісти не вхопили суті наукової проблеми. У статті йшлося про токсичність лектинів, а не про небезпеку генної інженерії. Додавання миш'яку в казан робить їжу отруйною, та це не означає, що приготування їжі в казані є небезпечним для здоров'я.

Автор, певно, має на увазі статтю Ewen S., Pusztai A. 1999. Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. *The Lancet* 354: 9187.

Friends of the Earth (Друзі Землі) — англійська громадська організація, мета якої — пошук екологічних рішень техногенних, продуктових та енергетичних проблем, що постають перед людством (http://www.foe.co.uk).

Генетична інженерія так само безпечна, як і безпечні гени, з якими маніпулюють вчені. Якісь гени безпечні, інші небезпечні. Якісь екологічно «зелені», інші токсичні. Стійкий до «Раундапу» ріпак може становити непряму екологічну небезпеку, бо його вирощування стимулює широке використання хімічних гербіцидів. Окрім того, є небезпека, що ген витривалості до гербіциду передасться бур'янам. А тривка проти колорадського жука картопля, навпаки, є екологічною, бо дає змогу відмовитися від отрутохімікатів і скоротити застосування техніки та витрати пального для регулярної обробки рослин. Противників використання генетично модифікованих рослин спонукало до дій більшою мірою неприйняття нових технологій, аніж любов до екології. Вони вперто не хочуть помічати результати тисячі проведених експериментів, які підтвердили безпеку таких рослин і для людини, і для природи. Вони не хочуть чути звітів щодо останніх наукових відкриттів, які свідчать про те, що горизонтальне перенесення генів між видами є звичним явищем не лише для мікроорганізмів, а й для тварин з рослинами. Тож у принципах, покладених в основу генної інженерії, немає нічого «протиприродного». Задовго до появи сучасних генетичних методів селекціонери обробляли насіння рослин гамма-променями, щоб збільшити частоту мутацій та добрати зразки з новими генетично закріпленими ознаками. Борці за екологію не хочуть визнавати, що генетична модифікація рослин дає змогу відмовитися від повсюдного використання хімічних препаратів, забезпечуючи природну витривалість рослин до комах-шкідників і гнильних бактерій. Крім того, підвищення врожайності саме собою є екологічним, позаяк послаблює вплив антропогенних чинників на природу.

Політизація наукових питань призводить до абсурдних рішень. У 1992 році одна з найбільших у світі селекційних компаній *Pioneer* розробила генетично модифіковану сою, додавши до неї ген бразильського горіха. Метою було покращення харчової цінності бобів сої для людей, для яких соя є основним продуктом

харчування, а саме: додати до складу сої важливу амінокислоту, метіонін. Та невдовзі стало відомо, що у мізерного відсотка людей у світі бразильський горіх викликає алергію. Фахівці компанії *Pioneer* перевірили генетично модифіковану сою і виявили, що вона також може бути алергеном. Наукова доповідь компанії збудила чиновників, які не гаючись заборонили подальші роботи над проектом, попри те, що розрахунки показували мінімальну ймовірність загибелі людини від анафілактичного шоку, натомість сотні тисяч людей позбулися б проблем, пов'язаних із незбалансованим харчуванням. Ця історія, замість того щоб бути прикладом надмірної активності бюрократів, була розтиражована «борцями за екологічну чистоту» як приклад потенційної небезпеки генетичної модифікації рослин.

Незважаючи на те що численні наукові проекти потрапили під заборону чиновників, у 2000 році в США більше 50% врожаю було отримано від генетично модифікованих рослин. Невідомо — на щастя чи на біду, однак генна інженерія тепер є повсякденною практикою.

В генетичній модифікації тварин також позначився прогрес. Сьогодні додати ген в організм тварини, аби він успадковувався в наступних поколіннях, майже так само легко, як модифікувати геном рослини. Для цього потрібно виділити необхідний ген; помістити його в носик дуже тонкої піпетки; під мікроскопом простромити яйцеклітину миші, яку отримали протягом 12 годин після запліднення; націлити носик піпетки на одне із двох проядерець і впорснути вміст піпетки. Техніка далеко не бездоганна. Лише у 5% мишенят потрібний ген буде ввімкнений, а в інших тварин, як-от у корови, відсоток успіху ще нижчий. І все ж у 5% генетично модифікованих мишей новий ген буде вбудовано в одну із хромосом.

Генетично модифіковані миші для вчених — те саме, що золотий пісок для старателів. Методом генетичної модифікації мишей дослідники просівають гени, намагаючись розібратися, за

що править той чи інший ген. Новий ген можна взяти не лише від іншої миші, а майже від будь-якого організму. На відміну від комп'ютерів, яким потрібне конкретне програмне забезпечення, будь-який ген можна запустити на відтворення у будь-якому організмі. Так, було виявлено, що лінію мишей з високою частотою появи ракових пухлин можна повернути до норми, якщо додати в геном миші хромосому 18 з геному людини. Це відкриття вперше доводило, що на хромосомі 18 сконцентровано багато генів-супресорів. Тож залишилося профільтрувати гени хромосоми 18 на мишах, аби визначити, які з них відповідальні за витривалість до онкологічних захворювань.

Мікроін'єкції генетичного матеріалу дали змогу вченим розробити новий, більш досконалий метод генетичних модифікацій, за допомогою якого можна точково змінювати окремі гени. Для такої генетичної модифікації часто використовують стовбурові клітини триденних ембріонів. У 1988 році Маріо Капеччі (Mario Capecchi) виявив, що якщо додати в таку клітину змінений ген, то він буде вбудований у хромосому за місцем знаходження копії цього гена, замінивши собою той ген, який був на хромосомі. Капеччі брав нормальний онкоген миші *int-2* і додавав його методом електропорації у стовбурову клітину миші з дефектним онкогеном. Потім вчений визначав, чи замінить нормальний ген свого дефектного двійника на хромосомі. Цей метод називають *гомологічною рекомбінацією*. У методі використовуються природні механізми репарації пошкодженої ДНК. Коли репаративні білки виявляють дефект на хромосомі, вони використовують як шаблон аналогічний ген на іншій хромосомі та замінюють дефектний ген нормальною копією. Якщо в ядро додаються фрагменти ДНК зі зміненою версією гена, то репаративні білки помилково сприймають їх за шаблони і копіюють у відповідні позиції на хромосомах. Генетично модифікована стовбурова клітина згодом знову повертається в ембріон. В результаті утворюється «химерний» організм, в якому деякі клітини містять змінений

ген (Capecchi M. R. 1989. Altering the genome by homologous recombination. *Science* 244: 1288–1292).

Метод гомологічної рекомбінації дає змогу вченим не лише відновлювати пошкоджені гени, а й виконувати протилежне завдання: цілеспрямовано руйнувати гени, додавши в ядро дефектну версію гена. Таким чином було отримано так званих генетично нокаутованих мишей, у яких зруйновано лише певний ген, що дає змогу визначити його природне призначення. Наприклад, роль генів у формуванні пам'яті (див. розділ 17) була встановлена майже виключно за допомогою генетично «нокаутованих» мишей.

Генетично модифіковані тварини становлять інтерес не лише для вчених. Знайшлося практичне застосування для «модернізованих» овець, корів, свиней і курей. У геном вівці додали ген фактора коагуляції людини, сподіваючись, що білок накопичуватиметься в молоці і з його допомогою можна буде лікувати хворих на гемофілію. (Клоновану вівцю Доллі, яка наробила в 1997 році багато галасу в усьому світі, ця група вчених отримала майже випадково, коли вони займалися генетичною модифікацією яйцеклітин.) Дослідники із Квебека виділили з павука ген білка павутини і вбудували його в яйцеклітину кози задля отримання генетично модифікованої тварини з шовковою ниткою прямо в молоці. Інша компанія націлила свої дослідження на генетичну модифікацію курей, сподіваючись перетворити курку на біофабрику, яка несе яйця з білковими домішками, корисними і для кулінарії, і для фармацевтики. Навіть якщо ці фантастичні проекти зазнають невдачі, немає жодних сумнівів, що згодом у сфері генетичної модифікації тварин вдасться досягти таких самих успіхів, як і з генетично модифікованими рослинами, тобто м'ясні породи худоби даватимуть більше м'яса, молочні породи — більше молока, а кури — супердієтичні яйця (First N., Thomson J. 1998. From cows stem therapies? *Nature Biotechnology* 16: 620–621).

Методи генної інженерії стають дедалі простішими та надійнішими. Жодні технічні труднощі не можуть завадити сучасній

висококваліфікованій групі фахівців провести генетичне моделювання людини. За кілька років, напевне, можна буде взяти будь-яку клітину організму, вбудувати в неї новий ген у певному місці на хромосомі, тоді витягти ядро клітини і замінити ним ядро яйцеклітини. З яйцеклітини можна буде виростити людину — точну трансгенну копію свого попередника. Наприклад, у клоні будуть всі гени, окрім того, який спричиняв раннє облисіння. Можна клонувати стовбурові клітини і виростити з них нову печінку замість тої, що стала жертвою міцних напоїв. Можна буде в лабораторних умовах виростити нейрони людини і випробовувати на них нові ліки, зберігши життя багатьом лабораторним тваринам. Може, хтось на схилі віку захоче зростити собі спадкоємця та спокійно спочити з думками про те, що частина його плоті та крові й надалі живе.

З відкриттям стовбурових клітин людини все це стало технічно можливим, та чи є це етичним? Ваш геном належить лише вам. Жоден уряд не зможе його націоналізувати, і жодна компанія не зможе його купити. Та чи дає це вам право передавати свій геном іншому індивідууму? Адже клон, вирощений з вашої клітини, продовжить своє індивідуальне життя. Посягання на печінку чи нирки свого клону вважатиметься звичайним убивством. Людство не має наразі відповідей на ці запитання, тож на всі експерименти з клонуванням чи генетичною модифікацією людини накладено сувору заборону. Під суворим контролем перебувають також дослідження стовбурових клітин, отриманих з ембріонів. Ця сфера досліджень відкриває широке поле діяльності для шахраїв і лікарів-злочинців. Жахливі наслідки клонування людей стали темою багатьох фільмів жахів, що вселяє в людей неприйняття самої можливості маніпулювання із геномом людини. Більшість людей налаштовані проти клонування. Та навряд чи щодо цього питання буде колись проведений світовий референдум. Щоб клони людей стали реальністю, достатньо бажання і грошей небагатьох людей. Власне, так і сталося із сурогатними матерями та

дітьми із пробірок. Ніхто ніколи не давав згоди на впровадження такої практики. Людство просто було поставлене перед фактом, і йому довелося задовольнитися тим позитивним моментом, що безплідні жінки змогли відчути щастя материнства.

Ба більше, генна інженерія — це не єдине рішення всіх проблем. Наприклад, дефект гена-супресора на хромосомі 18 призводить до зростання ймовірності ракових захворювань, однак протистояти цьому можна не лише генетичними методами. Значно простіші й доступніші рішення завжди напохваті. Нові дослідження показали, що раку кишечника можна запобігти за допомогою аспірину та неочищених бананів. З генетичними захворюваннями можна боротися не лише генетичними методами. Найперспективнішим напрямком розвитку медицини є вдосконалення методів ранньої генетичної діагностики, за яким іде звичайне медикаментозне лікування.

На жаль, автор не послався тут на наукові публікації, де описується чудодійний вплив аспірину і неочищених бананів на рак кишечника.

Хромосома 19

ЗАСТЕРЕЖНІ ЗАХОДИ

Коли в медицині з'являється якась нова технологія, перед людством постає морально-етична дилема. Якщо нова технологія рятує життя, то людина, знехтувавши цією можливістю, почувається винуватою, навіть якщо це було надто дорого чи надто ризиковано. У кам'яну добу люди змушені були лише спостерігати, як їхні близькі помирають від віспи. Після того як Едвард Дженнер (Edward Jenner) винайшов коров'ячу вакцину від віспи, той, хто не скористався нею для вакцинації дітей, був винним у їхній смерті. У XIX столітті люди були так само безсилі перед туберкульозом. Після відкриття пеніциліну Флемінгом (Fleming) злочинцем ставав той, хто вчасно не звернувся до лікаря. Моральну відповідальність за смерть людей несуть не лише окремі індивідууми, а ще більшою мірою — держава. Багаті країни не можуть наразі ігнорувати епідемії дизентерії, які забирають життя дітей у найменш розвинутих країнах, бо вже язик не повертається сказати, що нічого не можна було вдіяти, — є проста процедура оральної регідратації, яка рятує хворих від смерті. Якщо можна бодай щось вчинити, то варто це зробити.

У цьому розділі йтиметься про методи генетичної діагностики двох захворювань сучасного суспільства, які зустрічаються найчастіше. Одне з них — спритний і безжальний убивця, а друге повільно й немилосердно пожирає пам'ять. Йдеться про серцево-судинні захворювання і про хворобу Альцгеймера. Гадаю, сучасні

вчені поводяться надто педантично та ввічливо, коли мова заходить про генетичні передумови обох захворювань. Зволікання з уведенням у практику нових засобів ранньої діагностики робить вчених винними в смерті людей.

До вашої уваги сімейство генів аполіпопротеїнів, які ще називають генами *APO*. Їх поділяють на чотири основні групи: A, B, C і, чомусь, E. Однак у кожній групі є ще багато варіантів, представлених генами на різних хромосомах. Серед них нас найбільш цікавитиме ген *APOE*, що лежить на хромосомі 19. Перш ніж розглядати цей ген, ми маємо згадати про хімічні реакції між холестерином та тригліцеридними жирами. Коли ви їсте бекон із яєчнею, в організм потрапляє величезна порція жирів із холестерином — жиророзчинною речовиною, з якої в організмі утворюється більшість гормонів (див. розділ 11). Печінка перетравлює ці речовини, які завдяки кровотоку потрапляють в інші органи і тканини. Оскільки тригліцеридні жири і холестерин майже нерозчинні у воді, їх транспортування кровотоком здійснюється за допомогою спеціального білка — ліпопротеїну. У низці хімічних перетворень ліпопротеїн поступово віддає свою ношу тим клітинам, які мають потребу в жирах. На початку шляху у кров потрапляє білок з усім своїм вантажем, який називають VLDL (very-low-density lipoprotein — ліпопротеїн дуже низької щільності). Відповідно до того як від білка відриваються тригліцериди, він перетворюється на LDL (low-density lipoprotein — ліпопротеїн низької щільності, або, як його ще називають, «поганий холестерин»). Урешті, віддавши клітинам причіпний холестерин, білок перетворюється на HDL (high-density lipoprotein — ліпопротеїн високої щільності, або «хороший холестерин»), який повертається в печінку за новою порцією жирів.

Робота білка APOE (читається як «апо-епсілон») полягає в контролі за взаємодією білка VLDL і рецептора на поверхні клітини, яка має потребу в тригліцеридах. Інший білок, APOB (апо-бета), керує обміном холестерину між ліпопротеїном і рецепторами

клітини. Цілком очевидно, що мутації в генах *APOE* і *APOB* можуть призвести до розвитку серцево-судинних захворювань. Якщо вони погано функціонують, то жири і холестерин затримуються у кровоносному руслі та зрештою осідають на стінках судин. Нокаутування в миші гена *APOE* призводить до швидкого розвитку артеріосклерозу навіть у разі дотримання здорового харчування. Безумовно, мутації генів самих ліпопротеїнів і білків-рецепторів також впливають на циркуляцію холестерину і жирів в організмі, що сприяє розвитку інфарктів. Так, успадковане генетичне захворювання — сімейна гіперхолестеринемія — спричиняється рідкісною мутацією в «тексті» гена рецептора холестерину (Lyon J., Gorner P. 1996. *Altered fates*. Norton, New York).

Ген *APOE* вирізняється з-поміж інших генів сімейства своїм поліморфізмом. Він майже так само мінливий, як колір очей. Відомі три основні версії цього гена: E_2, E_3 і E_4. Оскільки білки відрізняються від інших версій гена своєю здатністю відщепляти тригліцериди від ліпопротеїнів крові, вивчення поширення цих версій гена є надзвичайно важливим для прогнозування частоти серцево-судинних захворювань. Варіант E_3 — найбільш активний і найчастіше зустрічається у європейців. Понад 80% європейців мають принаймні одну версію цього гена на своїх хромосомах, і у 39% ген представлений у двох копіях. У геномі 7% європейців містяться дві копії гена E_4, що значно підвищує для них ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Те саме стосується і 4% населення, геном яких містить дві копії гена E_2 (Eto M., Watanabe K., Makino I. 1989. Increased frequencies of apolipoprotein E2 and E4 alleles in patients with ischemic heart disease. *Clinical Genetics* 36: 183–188).

Ці дані слушні для європейців загалом. Як і в багатьох інших випадках генетичного поліморфізму, в мінливості гена *APOE* простежується чітка географічна закономірність. Що далі ми просуватимемося на північ Європи, то більшою буде в популяції частка гена E_4 і меншою частка гена E_3. (Частота, з якою зустрічається ген E_2, залишається постійною.) У Швеції та Фінляндії

ген E_4 зустрічається майже втричі частіше, ніж в Італії. Приблизно в таких самих пропорціях зростає частота серцево-судинних захворювань (Lucotte G., Loirat F., Hazout S. 1997. Patterns of gradient of apolipoprotein E allele $*_4$ frequencies in western Europe. *Human Biology* 69: 253–262). Що далі від Центральної Європи, то більше різноманітності. Близько 30% європейців мають в геномі принаймні одну копію гена E_4. У Східній Азії частота появи цього гена мінімальна — приблизно у 15% населення. В афроамериканців, африканців і полінезійців — більше 40% людей мають щонайменше одну копію гена E_4, у Новій Гвінеї — більше 50%. Цей розподіл гена, ймовірно, відображує частку жирної їжі в харчуванні людей за кілька останніх тисячоліть. Відомо, наприклад, що в племенах Нової Гвінеї серцево-судинні захворювання траплялися рідко, допоки люди жили у джунглях і харчувалися традиційною їжею: цукровою тростиною, бульбами таро і лише подеколи — м'ясом опосумів і деревних кенгуру. Та коли вони знаходили роботу в містах і переходили на гамбургери і чіпси, частота серцево-судинних захворювань стрімко зростала, перевищуючи показники для працюючих разом з ними європейців (Kamboh M. I. 1995. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Human Biology* 67: 195–215; Flannery T. 1998. *Throwing way leg*. Weidenfeld and Nicolson, London).

Серцево-судинним захворюванням можна запобігати і лікувати їх. Ті люди, у яких в геномі дві копії гена E_2, легко можуть уникнути інфаркту, якщо пам'ятатимуть про те, що жирна і багата холестерином їжа є для них смертельною. Скільки людських життів міг би врятувати простий генетичний тест.

У багатьох людей побутує хибне уявлення про те, що генетичним дефектам можна запобігти лише завдяки абортам або складній генетичній терапії. Негативних наслідків дефектів у генах часто можна уникнути за допомогою спеціальної дієти чи гімнастичних вправ. Замість того щоб навіювати всьому людству думку про шкідливість жирної їжі, лікарі діяли б більш ефективно, якби

могли окреслити групу ризику, давши змогу іншим людям насолоджуватися ґоґоль-моґолем. Можливо, це суперечить професійному пуританському інстинкту лікарів, але точно не суперечить клятві Гіппократа.

Та я не для того привів вас до генів *APOE*, щоб розповідати про серцево-судинні захворювання, хоча, боюся, мені знову доведеться порушити свою обіцянку не пов'язувати гени із хворобами. Гени цієї групи давно перебувають під пильною увагою вчених, які вбачають їхній зв'язок з іще більш зловісним і невиліковним захворюванням: хворобою Альцгеймера. Прогресуючу втрату пам'яті і деградацію особистості, що супроводжують старість (у деяких людей ці симптоми з'являються ще замолоду), пов'язували з різними чинниками: навколишнім середовищем, патологією і нещасними випадками. Діагностичною ознакою хвороби Альцгеймера є нерозчинні білкові відкладення у клітинах мозку. Збільшення в розмірі цих відкладень призводить до загибелі нервових клітин. Першою гіпотезою була вірусна інфекція. Потім під підозру потрапили часті травми голови, наприклад у боксерів. Наявність алюмінію у складі відкладень кинуло тінь на використання кухонного алюмінієвого посуду. На загальну думку лікарів, гени тут ні до чого, бо в усіх підручниках вказується на відсутність даних, які б могли підтвердити спадковий характер цього захворювання.

Та, як сказав першовідкривач генної інженерії Поль Берг, «усі хвороби генетичні, навіть якщо їх спричиняє щось інше».

На початку 1990-х років вдалося відшукати кілька сімей в Америці, за походженням німців із Поволжя, у яких частота поширення хвороби Альцгеймера в різних поколіннях перевищувала рівень випадковості. Незабаром були виявлені три гена — один на хромосомі 21 і два на хромосомі 14, — які можна було пов'язати з розвитком хвороби в юнацтві. Пізніше, в 1993 році, було показано, що експресія деяких генів з хромосоми 19 сприяє розвитку хвороби Альцгеймера у людей похилого віку. Отже, старече

недоумство також мало генетичне підґрунтя. Невдовзі «злочинців» було викрито. Ними виявилися вже знайомі вам гени *APOE* (Cook-Degan R. 1995. *The gene wars, politics and the human genome.* Norton, New York).

Про те, що гени ліпідного обміну можуть бути пов'язані з хворобою мозку, можна було здогадатися й раніше. Науковці і лікарі вже давно почали зауважувати, що люди із хворобою Альцгеймера зазвичай мають підвищений рівень холестерину в крові. Однак те, що вплив холестерину на мозок виявиться таким суттєвим чинником розвитку хвороби, було для всіх несподіванкою. І знову «поганою» версією гена став варіант E_4. За відсутності гена E_4 ймовірність розвитку хвороби Альцгеймера у віковій групі близько 84 років не перевищує 20%, тоді як одна копія цього гена збільшує ризик до 47%, і хвороба починає виявлятися вже у віці 75 років. Люди із двома копіями гена E_4 з імовірністю в 91% страждатимуть на хворобу Альцгеймера у віці 68 років. До групи ризику з генотипом E_4/E_4 належать 7% європейців. Однак завжди у групі ризику перебувають і ті люди, яких оминула лиха доля. Так, у результатах одного дослідження наводиться приклад чоловіка з генотипом E_4/E_4, який у свої 86 років мав ясний розум і добру пам'ять. Навіть більше, у багатьох здорових людей, без будь-яких симптомів хвороби Альцгеймера, у клітинах мозку виявляються характерні білкові відкладення, до того ж їх більше у людей з геном E_4, ніж у тих людей, в геномі яких наявні лише гени E_3. Є дані, що ймовірність занедужати хворобою Альцгеймера в людей із генами E_2 навіть менша, ніж у людей із генами E_3, хоча різниця незначна. Численні експериментальні дані свідчать про те, що взаємозв'язок між генами *APOE* і хворобою Альцгеймера — не випадковість і не результат побічного ефекту (Kamboh M. I. 1995. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Human Biology* 67: 195–215; Corder E. H. et al. 1994. Protective effect of apoipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics* 7: 180–184).

Нагадаємо, що ген E_4 рідко зустрічається у жителів Східної Азії, трохи частіше у європейців, та ще частіше його знаходять в африканців і меланезійців у Новій Гвінеї. Можна припустити, що градієнт поширення хвороби Альцгеймера в людей похилого віку мав би бути відповідним. Однак не все так просто. Генотип E_4/E_4 порівняно з генотипом E_3/E_3 значно більшою мірою підвищує ризик виникнення хвороби Альцгеймера у жителів Центральної Європи, ніж в африканців чи в іспанців та їхніх потомків у Латинській Америці. Мабуть, на розвиток хвороби впливає ще якийсь ген, який відрізняється у людей різних рас і національностей.

Цілком можливо, що таких генів кілька, і, схоже, один із них був знайдений. Це ген *KCNC3*, що кодує білок калієвих каналів нейронів. Калієві канали багаторазово відкриваються і закриваються протягом мілісекунд, і порушення їх роботи призводить до швидкого зношення і загибелі нейронів. Нещодавно були отримані дані, що мутації білка калієвих каналів можуть бути першопричиною майже всіх нейродегенеративних захворювань, тоді як мутації в інших генах лише прискорюють деструктивні процеси в тому чи іншому відділі головного чи спинного мозку (Waters M. F. et al. 2006. Mutations in voltage-gated potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nature Genetics* 38: 447–451).

Крім того, ген E_4 згубно впливає більшою мірою на жінок, аніж на чоловіків. Хвороба Альцгеймера взагалі частіше трапляється у жінок. До того ж виявлено, що схильність до хвороби жінок з генотипом E_4/E_3 і E_4/E_4 однакова, тоді як один ген E_3 істотно знижує ризик захворювання у чоловіків (Bickeboller H. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotypic-specific risks by age and sex. *American Journal of Human Genetics* 60: 439–446; Payami H. et al. 1996. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *American Journal of Human Genetics* 58: 803–811; Tang M.-X. et al. 1996. Relative risk of Alzheimer disease and age-at-onset distribution, based on APOE genotypes among different African

Americans, Caucasian and Hispanics in New York City. *American Journal of Human Genetics* 58: 574-584).

Може здатися дивним, що такий капосний ген E_4 взагалі існує, ще й зустрічається так часто. Якщо він винен у розвитку двох таких страшних захворювань, як інфаркт міокарда та хвороба Альцгеймера, його давно мали б витіснити з популяції більш дружні варіанти гена E_3 і E_2. Мабуть, відповіддю на це запитання буде той факт, що м'ясну їжу донедавна не всі могли собі дозволити, тому побічний ефект гена E_4 у вигляді коронарних захворювань справляв незначний вплив на еволюцію наших предків. Стосовно хвороби Альцгеймера, то це захворювання взагалі перебуває поза полем еволюційної битви не лише тому, що на час його настання люди встигали виростити своїх дітей, а ще й тому, що в кам'яну добу взагалі мало хто доживав до такого віку. Та все ж здається, що ця відповідь не є повною. У деяких кочових народів м'ясо і сир були чи не єдиною їжею упродовж багатьох століть, що мало б вплинути на частоту появи гена в популяції. Цілком можливо, ген E_4 виконує ще якусь функцію в організмі, про яку наразі нічого не відомо, крім того, що з цією функцією ген E_4 вправляється успішніше, ніж ген E_3. Нагадаю: гени існують НЕ ДЛЯ ТОГО, ЩОБ СПРИЧИНЯТИ ХВОРОБИ.

Різниця між генами E_4 і E_3 полягає лише в тому, що 334-а «буква» у першого гена — G, а у другого — A. Ген E_2 відрізняється від гена E_3 наявністю в позиції 472 «букви» G замість A. Як наслідок у білку E_2 за цими позиціями два цистеїни, а в білку E_4 — два аргініни, тоді як білок E_3 займає проміжне положення між ними. Цих незначних змін у тексті гена *APOE* довжиною у 897 «букв» виявляється достатньо, щоб істотно змінити функціональну активність білка. Яку роботу виконує цей ген в мозку, залишається загадкою. Є дані, що білок необхідний для стабілізації білка tau, який, своєю чергою, потрібен для підтримки цілісності скелета нейронів, що складається з білкових мікротрубочок. Білок tau здатен утворювати хімічний зв'язок із фосфатом, внаслідок чого він втрачає свою

функціональність. Роль ліпопротеїду *APOE* полягає в захисті білка tau від фосфатів. За іншою версією у клітинах мозку білок *APOE* виконує ту саму функцію, що й в судинах: керує перенесенням холестерину в клітину та з клітини. Холестерин потрібен клітинам для підтримки цілісності їхніх ліпідних мембран. Третя теорія, яка найбільше наближає нас до хвороби Альцгеймера, полягає в тому, що вплив білка E_4 на мозок пов'язаний не з функціями цього білка, а з побічним ефектом — утворенням тривкого зв'язку з амілоїдним бета-пептидом, який встилає із внутрішнього боку клітинну мембрану нейрона. Якимось чином цей комплекс сприяє появі та зростанню білкових відкладень всередині нейрона.

Прийде час і ми дізнаємося про механізми розвитку хвороби, та вже зараз в наших руках є засоби для прогнозування ймовірності захворювання в людей. Достатньо буде провести нескладний генетичний тест, і можна буде точно обрахувати ймовірність того, що ця людина в похилому віці занедужає на хворобу Альцгеймера. Та чи будуть корисними ці знання? Генетик Ерік Лендер (Eric Lander) навів такий приклад. Усім відомо, що президент Рональд Рейган помер від хвороби Альцгеймера. У ретроспективі стає зрозуміло, що перші симптоми захворювання мали виявитися ще тоді, коли Рейган перебував у Білому домі. Припустимо, що якийсь настирливий журналіст, метою якого було за всяку ціну дискредитувати Рейгана як кандидата в президенти в 1979 році, поцупив серветку, якою той витер рота, і провів аналіз ДНК (втім, тоді це було ще неможливо). Публікація інформації про те, що в одного з найстарших кандидатів у президенти США хвороба Альцгеймера може розвинутися ще за час його президентства, змінила б хід історії.

Цей приклад показує, як на людське суспільство може вплинути оволодіння генетичною інформацією. Та чи маємо ми моральне право на проведення таких аналізів? Якщо запитати в лікарів про доцільність проведення тестування генів *APOE*, то від більшості почуємо заперечливу відповідь. Такого самого висновку дійшли

учасники британської Ради з біоетики в Наффілді (Nuffield Council on Bioethics). Хіба може визначення ймовірності виникнення невиліковної хвороби бути для когось корисним? Можливо, ті, у кого в геномі не виявлено жодного гена E_4, зітхнуть з полегшенням, натомість в якій жахливій безвиході опиняться ті, для кого результати аналізу прозвучать як вирок. Схожу моральну проблему ми вже обговорювали в розділі 4, коли розглядали синдром Гантінгтона. Тоді лиха година видавалася ще більш неминучою, та принаймні результати аналізу не вводили людей в оману. Людина із двома генами E_4, якщо їй пощастить, може дожити до похилого віку без симптомів хвороби Альцгеймера. І навпаки, відсутність гена E_4 не дає повної гарантії, що ця людина не захворіє.

Спершу ці аргументи видалися мені переконливими, однак тепер я вже в цьому не впевнений. Зрештою, лікарі вважали за етичне проводити тестування на ВІЛ-інфікування, попри те що СНІД залишається невиліковною хворобою. До того ж СНІД не є неминучим остаточним вироком ВІЛ-інфекції. У деяких випадках наявність вірусу у крові не призводить до розвитку захворювання. Безумовно, у випадку зі СНІДом суспільство також занепокоєне контролем за розповсюдженням інфекції, на відміну від хвороби Альцгеймера. Але ми наразі намагаємося поглянути на проблему очима хворого, а не суспільства. У виступах учасників дискусії Ради з біоетики в Наффілді простежується приховане неприйняття генетичних методів тестування на відміну від інших тестів. За твердженням упорядника звіту засідання Фіони Колдікот (Fiona Caldicott), на ставлення до цього питання суттєво вплинув той факт, що схильність людини до захворювання зводилася лише до набору її генів, що могло викликати в людей фальшиве відчуття затаврованості й упевнити їх у невідворотності захворювання, відсунувши на другий план вплив соціальних та інших факторів. Навіть саме очікування початку захворювання могло спричинити психічний розлад (Caldicott F. et al. 1998. *Mental disorders and genetics: the ethical context*. Nuffield Council on Bioethics, London).

Аргумент цілком правильний, та було б непогано, якби його правильно інтерпретували. Наффілдська рада оперує подвійними стандартами. «Соціальні» пояснення проблем із психікою, запропоновані психоаналітиками і психологами, благословляються для використання на практиці, хоча вони ґрунтуються на вельми ненадійних свідченнях, а оптимізму пацієнтам вони додають анітрохи не більше, ніж результати генетичного аналізу. Зі згоди видатних і відомих фахівців з біоетики ворожіння на кавовій гущі й надалі процвітає у психології, а тим часом надійні методи діагностики зазнають остракізму лише через генетичне пояснення захворювання. Прагнучи якось обґрунтувати заборону генетичного трактування захворювання на користь соціального, Наффілдська рада намагається довести, що генетичне тестування за генами $APOE_4$ є «недостатньо надійним», і це попри те, що ймовірності розвитку захворювання з генотипами E_4/E_4 і E_3/E_3 відрізняються у вісім разів. Як прокоментував ситуацію Джон Меддокс (John Maddox), «є підстави вважати, що лікарі через свою нерішучість відмовилися від можливостей повідомити пацієнтам небажану генетичну інформацію, ... однак ця нерішучість може завести надто далеко» (Maddox J. 1998. *What remains to be discovered?* Macmillan, London).

Між іншим, хоча хвороба Альцгеймера ще й досі невиліковна, вже є ліки, які полегшують деякі з її симптомів. Крім того, люди із групи ризику можуть завчасно вдатися до деяких застережних заходів. Усі рекомендації лікарів стають більш ефективними, якщо вони адресовані тим, хто цього потребує, а не всім і кожному.

Людина, яка знає, що у неї в геномі є два гени E_4, може стати добровольцем для випробування нових ліків для лікування хвороби Альцгеймера. Крім того, є ціла низка професій, які сприяють розвитку цього захворювання. Наприклад, добре відомо, що бокс істотно підвищує ризик виникнення хвороби Альцгеймера, тож перш ніж ставати боксером, непогано було б пройти тест на наявність гена E_4. Кожен шостий боксер набуває до п'ятдесятирічного

віку, а деякі, як-от Мухаммед Алі (Mohammed Ali), то й раніше, чи то хворобу Паркінсона, чи то хворобу Альцгеймера — симптоми цих захворювань доволі схожі, хоча генетичні передумови зовсім різні. У боксерів, які занедужали на хворобу Альцгеймера, майже завжди виявляється ген E_4. Цей ген також наявний у тих пацієнтів, у яких внаслідок операцій на головному мозку в нейронах були виявлені характерні відкладення.

До групи ризику можуть належати не лише боксери, а й інші спортсмени, у яких часто трапляються мікротравми голови. Добре відомо, що багато видатних футболістів у похилому віці страждали на психічні розлади. Денні Бланчфлауер (Danny Blanchflower), Джо Мерсер (Joe Mercer) і Білл Песлі (Bill Paisley) — це лише деякі приклади відомих англійських футболістів, які страждали на психічні розлади. Неврологи тільки тепер починають вивчати зв'язок між професійним футболом і хворобою Альцгеймера. Якось порахували, що футболіст за сезон у середньому 800 разів відбиває м'яч головою. Тож мікротравми голови є цілком очікуваними. Данські дослідники зафіксували істотне погіршення пам'яті у футболістів, порівняно з іншими спортсменами, а норвезькі лікарі встановили, що професійний футбол призводить до органічних ушкоджень мозку. Знов-таки, тим, хто лише розпочинає кар'єру футболіста, корисно було б знати, що він належить до групи ризику, якщо в його хромосомах є дві копії гена E_4. Людей ще багатьох професій можна зарахувати до групи ризику, і навіть тих людей, які через високий зріст часто б'ються головою об одвірок. Мені самому цікаво, який в мене генотип за генами *APOE*. Якби була така можливість, то я пройшов би цей тест.

Є ще один привід пройти тестування. Наразі на стадії розробки перебувають принаймні три нових лікарських препарати від хвороби Альцгеймера. Було доведено, що один із них, такрин, має ефект лише в разі лікування хворих з генотипом E_3 і E_2, та є малоефективним для тих, у кого в геномі є ген E_4. Ще раз геном нагадав про нашу індивідуальність. Ефективність лікування

залежить від особливостей організму — очевидний факт, що з великою нехіттю сприймається фармацевтами і лікарями, які воліють лікувати не людину, а людство. Ліки, ефективні для одного пацієнта, можуть не допомогти іншому. Дієта, яка здатна одному врятувати життя, може бути не корисною для іншого. Настане день, коли лікарі, перш ніж призначити купу ліків, робитимуть аналіз генотипу пацієнта. Технологія проведення такого аналізу вже відома. Невелика каліфорнійська компанія *Affymetrix* взялася за виробництво генетичних чіпів — бібліотек усіх генів людини, зібраних у вигляді мікроскопічних точок на невеличкій силіконовій пластинці. Колись разом із паспортом ми носитимемо при собі такі індивідуальні генетичні чіпи, за допомогою яких лікарі за потреби зможуть підібрати найефективніший курс лікування (Cookson C. 1998. Markers on the road to avoiding illness. *Financial Times*, 3 March 1998, p. 18; Schmidt K. 1998. Just for you. *New Scientist*, 14 November 1998, p. 32).

Тепер *Affymetrix* — одна з найвідоміших у світі біотехнологічних компаній, а слово «аффіметрікс» більшість вчених вже сприймають не як назву компанії, а як назву нового ефективного методу досліджень.

Людина, яка завдяки власному досвіду знає закони капіталістичного світу, вже, напевно, відчула справжню суть проблеми, через яку до питання генетичного тестування багато лікарів і вчених ставляться з такою педантичністю, ба навіть огидою. Припустимо, що я професійний боксер і мій генотип E_4/E_4. Отже, ймовірність захворіти чи то на ангіну, чи то на хворобу Альцгеймера у зрілому віці в мене вища за середньостатистичну. Позитивний бік знання цього факту під час спілкування з лікарями ми вже розглянули. Однак, замість лікаря, я йду до страхового агента, щоб отримати заставну чи оформити медичну страховку. Мені пропонують заповнити анкету з різними запитаннями: чи палю я, як часто вживаю алкоголь, яка в мене вага, чи не хворію я на

СНІД, чи є серед моїх родичів хворі на серцево-судинні захворювання — останнє запитання вже із царини генетики. Метою усіх цих запитань є віднести мене до певної групи ризику і обрахувати баланс між прибутком і ризиком страхової компанії. Цілком можливо, що страхові компанії скоро захочуть переглянути результати генетичних аналізів, наприклад дізнатися, який у мене генотип — E_4/E_4 чи E_3/E_3. Людська мораль і злочинні наміри сплелися тут в один тугий вузол. Можна зрозуміти страхову компанію, яка остерігається, що людина, котра завдяки генетичному тесту дізналася, що вона приречена, навмисне застрахує своє життя. Чи сильно це відрізняється від випадку, коли клієнт страхує будинок від пожежі і сам підпалює його? З іншого боку, страхова компанія може обернути нещастя інших на свій прибуток, пропонуючи як рекламу знижки тим, хто надасть результати генетичного тестування і в кого в геномі будуть лише гени E_3. Така махінація, яку можна назвати «виколупуванням вишеньок з пирога», вже зараз застосовується деякими страховими компаніями, що пропонують знижки молодим, худим клієнтам, які не палять і мають традиційну статеву орієнтацію. Ці знижки потім позначаються на підвищенні тарифів для підстаркуватих огрядних гомосексуалістів, які до того ще й палять. Клієнти із двома генами E_4 також будуть зараховані до цієї групи.

Тож не дивно, що багато американських страхових компаній вже почали цікавитися методами генетичного тестування схильності до хвороби Альцгеймера. Ця хвороба несе страховим компаніям надто великі витрати. В Англії, де базове лікування зазвичай надається безкоштовно, генетичне тестування викликає інтерес в агентів зі страхування життя. Індустрія страхування швидко реагує на всі ризики в суспільстві. Так, поширення епідемії СНІДу миттєво призвело до підвищення страхового внеску для гомосексуалістів, бо вони мають більше шансів заразитися. Відповідно до того як генетичне тестування перетворюватиметься на рутину, в країнах зі страховою медициною буде посилюватися соціальна

криза. Якщо моя доля відома з результатів тестування, жодна страхова компанія не дасть мені страховку на більшу суму, ніж я встигну заплатити (з урахуванням інтересу компанії) до своєї хвороби або смерті. Ті, кому лікування вкрай потрібне, будуть позбавлені можливості звернутися до лікаря чи отримати лікування у стаціонарі. Оцінивши реальну перспективу кризи, асоціація страхових компаній Великої Британії у 1997 році наклала мораторій на два роки на запитування результатів генетичного тестування, у разі якщо сума застави не перевищує 100 тисяч фунтів стерлінгів. Багато компаній заявили, що в осяжному майбутньому вони не мають наміру використовувати у своїй роботі дані генетичного тестування. Шляхетний вчинок, та чи надовго це?

І все ж для більшості людей генетичне тестування змінить ситуацію на краще і дасть змогу оформити медичну страховку з меншими страховими внесками. Що в цьому поганого? Справді, на відміну від багатьох інших речей у житті, гени розподіляються між людьми незалежно від їхнього багатства. Багата людина не зможе купити собі хороші гени. Втім, багаті й без того витрачають на медичне страхування більше грошей. Проблема із царини людської моралі. Рішення палити, вживати алкоголь і вести розпусний спосіб життя, що підвищує ризик заразитися СНІДом, люди приймають почасти добровільно, чого не можна сказати про вибір генів. Дискримінація на засадах тестування генів *APOE* нічим не відрізняється від дискримінації за кольором шкіри або статі. Небажання некурців платити такий самий страховий внесок, як і ті, хто добровільно нівечить своє здоров'я, є цілком зрозумілим. Та якщо людина з генотипом E_3/E_3 вимагатиме, щоб їй знизили розмір внеску за рахунок бідолахи з генотипом E_4/E_4, це буде виявом нетерпимості й упередженого ставлення до людини, котра аж ніяк не винна в тому, що природа обдарувала її такими генами (Wilkie T. 1996. The people who want to look inside your genes. *Guardian*, 3 October 1996).

Ідея використання генетичних тестів під час працевлаштування наразі не набула широкого розповсюдження. Знов-таки,

в цьому питанні є як позитивні, так і негативні сторони. Відомо, що мутації в генах можуть робити людину схильною до деяких професійних захворювань. Як засіб запобігання професійним захворюванням попереднє генетичне тестування було би корисним і роботодавцю, і тому, хто влаштовується на роботу. Наприклад, якщо робота пов'язана з ризиком опинитися під впливом канцерогену, хоч би й такого, як сонячне опромінення (робота на відкритому повітрі), то виявлення проблем із геном TP_{53} може запобігти небезпечним наслідкам у майбутньому. Однак є ризик, що роботодавці захочуть використовувати результати тестування для добирання більш слухняних людей, схильних до корпоративного фанатизму (власне, на пошук саме таких людей і націлені співбесіди в кабінеті начальника відділу кадрів). Використання генетичного тестування заради такої мети вже заборонено законодавчо в багатьох державах як вияв дискримінації під час працевлаштування.

Є небезпека, що нічні жахи у вигляді підступних страхових агентів і роботодавців, які простягають руки до наших генів, змусить нас відмовитися від використання генетичного тестування в медицині. Та ще більше мене лякають примари державних чиновників, які вважають, що мають право за мене вирішувати, чи варто мені проходити генетичне тестування. Я не хочу говорити про свій геном ані зі страховим агентом, ані з роботодавцем, та я волів би, щоб мій лікар мав доступ до цієї інформації, і я готовий із ревністю фанатика відстоювати своє право вирішувати, потрібен мені генетичний тест чи ні. Мій геном — це моя особиста власність, а не власність держави, і мені не потрібні поради чиновників. Навіть у демократичних країнах позначилася авторитарна тенденція з боку держави у визначенні деяких загальних для всіх правил і законів: яку частину власного геному нам дозволяється побачити, а яку ні. Треба пам'ятати, що посягання на наш власний геном з боку держави нічим не відрізняється від посягання на нашу приватну власність.

Хромосома 20

ПОЛІТИКА

Незвідане є рушієм науки. Наука — це невситима піч, до якої вчені мусять повсякчас докидати дрова з навколишнього лісу незвіданого. Відкритий простір, який з'являється на місці вирубу, ми називаємо розширенням галузі знань. Та що ширшим стає відкритий простір навколо нас, то довшою виявляється лінія розмежування, яка відокремлює знання від незвіданого. Дедалі більше незвіданих зон відкривається перед нами. Допоки не було виявлено геном, люди й гадки не мали, що всередині кожної клітини знаходиться документ завдовжки у три мільярди «букв». Однак після виявлення геному з'явилося ще більше запитань щодо того, як цей геном влаштований і яким чином в ньому зашифрована інформація про будову організму. Відкриття кожного нового гена ставить більше запитань, ніж дає відповідей.

Цей розділ відкриє одну таємницю природи, яка є життєво важливою для людства і про яку донедавна нічого не було відомо. Справжнього вченого пригнічують прописні істини підручників. Його ваблять вершини незвіданого, що постали перед наші очі завдяки останнім відкриттям. Таку груду незвіданого було виявлено на хромосомі 20. Уже дві Нобелівські премії присуджені лише за те, що були окреслені межі незвіданого, однак загадкова ділянка ще й досі опирається освоєнню вченими. Всі великі таємниці, допоки вони не стали знаннями, є предметом всіляких спекуляцій. Ця таємниця не була винятком і стала підґрунтям

великих політичних пристрастей в 1996 році. Йдеться лише про невеличкий ген, який має назву *PRP*.

Ця історія почалася з овець. У XVIII столітті сільське господарство Великої Британії було революціонізоване групою передових цілеспрямованих підприємців, серед яких був Роберт Бейкуелл (Robert Bakewell) із Лестерширу (Leicestershire). Він з'ясував, що породи овець і великої рогатої худоби можна покращити і закріпити позитивні якості, якщо провести близькоспоріднені схрещування між дібраними передовими особинами та їхніми потомками. Методом інбридингу було виведено нову породу овець, яка вирізнялася швидким зростанням, високою жирністю м'яса і довгою вовною. Проте виник несподіваний побічний ефект. Деякі вівці суффолкської породи страждали на дивну форму психозу, який розвивався поступово у дорослих овець. Їхня хода ставала хиткою і непевною, вони довго безтямно чухалися об огорожу, мали нашорошений вигляд і пленталися у хвості отари. Невдовзі хворі вівці гинули. Ця невиліковна хвороба, яка дістала назву скрепі, ставала серйозною проблемою, позаяк у деяких отарах гинула кожна десята вівця. Хвороба, яка спочатку була виявлена лише в суффолкської породи овець, швидко поширилася на інші породи в Англії, а потім в інших частинах світу (наші фермери називали цю хворобу «вертячкою» або «трясучкою» — *прим. ред.*). Причини захворювання залишалися невідомими. Не було ознак успадкування хвороби, та й видимі збудники також не були виявлені. У 30-х роках минулого століття в Англії, після того як ветеринари випробували нові схеми вакцинації від інфекційних захворювань, спалахнула епідемія скрепі в овець. Ймовірно, причиною епідемії було те, що деякі вакцини виготовляли з мозку овець. Хоча біологічний матеріал ретельно стерилізувався формаліном, в ньому збереглося інфекційне джерело. Факт епідемії переконав учений світ, що скрепі спричиняють невідомі мікроби.

То що ж це за мікроби такі, що їх навіть формалін не вбиває? На них також не впливали детергенти, кип'ятіння і ультрафіолетове

опромінення. Інфекційний агент проникав крізь фільтри, через які не могли пройти найдрібніші віруси. Інфекція не викликала імунної відповіді у хворих тварин, і латентний період — час від початку інфікування до появи перших ознак захворювання — був доволі тривалим. (Латентний період істотно скорочувався, якщо інфікування проводилося безпосередньо в мозок тварини.) Скрепі стало для вчених світу монолітом незвіданого, над яким зламали свої списи кілька поколінь відважних дослідників. Пізніше аналогічні симптоми захворювання були виявлені в норок у звірогосподарствах Америки, в диких лосів і чорнохвостих оленів у національному парку «Скелясті гори», утім ці відкриття ще більше сплутали карти. Норки виявилися витривалими до скрепі, коли їх експериментально інфікували від хворих овець. У 1962 році Джеймс Перрі (James Parry) повернувся до генетичної гіпотези. Він припустив, що скрепі може якимось чином поєднувати генетичну спадковість і горизонтальне перенесення від особини до особини. Відомо багато інфекційних хвороб, вразливість до яких визначається генетично. Один із класичних прикладів — холера (про це йшлося в розділі 10). Однак ідея про те, що збудниками інфекційного захворювання можуть бути самі гени, суперечила на ту пору всім генетичним аксіомам. Гіпотеза Перрі зазнала гострої критики з боку інших вчених.

Приблизно в той самий час американський вчений Білл Гедлоу (Bill Hadlow), розглядаючи фотографії зрізів головного мозку померлих від скрепі овець (фотографії зберігалися в Wellcome Museum of Medicine — Музей медицини в Лондоні), раптом виявив, що вони дивовижно схожі на інші знімки, які він вже десь бачив. З'ясувалося, що хвороба скрепі є набагато ближчою до людських хвороб, ніж припускали раніше. Таке саме ураження мозку спостерігалося в людей, які померли в Папуа Новій Гвінеї від жахливої і загадкової хвороби куру. Від цього захворювання головного мозку померло багато людей, передусім жінок, у племені форе. Захворювання починалося із тремтіння в ногах, яке

поступово перекидалося на все тіло. Мовлення ставало нерозбірливим, і хворі час від часу вибухали нападами безпричинного сміху. Приблизно за рік внаслідок серйозного органічного ураження головного мозку хворі помирали. Наприкінці 1950-х років хвороба куру стала однією з основних причин смертності жінок племені форе, що призвело майже до триразового перевищення чисельності чоловіків у племені. Хвороба також вражала дітей і, зрідка, дорослих чоловіків.

Ця особливість інфекції підштовхнула до думки про зв'язок захворювання з давніми традиціями племені. У 1957 році причину було знайдено та описано в класичних працях двох лікарів — Вінсента Жіраса (Vincent Zigas) і Карлтона Гайдушека (Carleton Gajdusek). Коли вмирала гідна людина, жінки племені виконували складний поховальний ритуал, під час якого тіло померлого розрізали на частини і з'їдали. Ритуальний похоронний канібалізм був заборонений законом. Тож не дивно, що ця церемонія проводилася таємно, і залучені до неї особи не були налаштовані ділитися подробицями із сторонніми людьми. Однак Гайдушеку хитрою мовою та натяками вдалося розговорити аборигенів про давні традиції прощання з покійними родичами, які зводилися до формули «катим на куким на кайкай» — розрізали, зварили та з'їли. Зазвичай жінки і діти з'їдали внутрішні органи і мозок, а чоловікам діставалися м'язи. Це одразу надало вірогідну відповідь на багато запитань: чому від куру страждали переважно жінки і діти та чому захворювання часто виникало в сім'ях раніше померлої від куру людини, не обов'язково кровних родичів, а й рідні з боку чоловіка чи дружини. Смертність від куру поступово знижувалася рік у рік, після того як ритуальний канібалізм був заборонений законом і уряд посилив заходи щодо дотримання закону. Роберт Клітцман (Robert Klitzman) — студент Гайдушека — виявив три групи ризику в племені, до яких належали люди, котрі відвідали ритуальну церемонію ще в 1940–1950-х роках. Так, із п'ятнадцяти учасників церемонії поховання жінки на ім'я Нено в 1954 році

дванадцятеро людей пізніше померли від куру. З-поміж решти трьох людей один помер у молодому віці з іншої причини; ще одній жінці було дозволено лише бути присутньою на церемонії, бо вона була другою дружиною чоловіка, чиєю дружиною була Нено; а третій зізнався, що йому дісталася тільки рука.

Щойно Білл Гедлоу виявив схожість у картині ураження мозку від куру в людей і від скрепі в овець, він одразу ж написав листа Гайдушеку в Нову Гвінею. Гайдушек ураз схопив суть відкриття. Якщо куру була формою скрепі в людей, то це означає, що хворобою куру можна заразити лабораторних тварин ін'єкцією в мозок. У 1962 році колега Гайдушека Джо Гіббс (Joe Gibbs) розпочав серію експериментів, у яких намагався заразити шимпанзе і деяких інших мавп матеріалом із мозку померлих від куру людей (етичність таких експериментів не є предметом розгляду цієї книжки). Перших двоє шимпанзе захворіли і померли через два роки після ін'єкції. Симптоми хвороби точно нагадували симптоми куру.

Доведення того факту, що куру є природною формою скрепі в людини, було важливим відкриттям, однак не могло істотно допомогти в розумінні хвороби, позаяк скрепі тоді було таким самим таємничим захворюванням невідомого походження, як і куру. Від 1900 року неврологи почали реєструвати інше рідкісне деструктивне психічне захворювання в людей. Перший випадок цього захворювання описав у 1900 році у Бреславі (нині Вроцлав у Польщі) німецький лікар Ганс Крейтцфельд (Hans Creutzfeld) — на хворобу, яка прогресувала впродовж 10 років, страждала одинадцятирічна дівчинка. Захворювання пізніше стало відомим як хвороба Крейтцфельда-Якоба, або ХКЯ. Хоча перший випадок захворювання був виявлений у дитини, ця хвороба більш характерна для людей похилого віку. Крім того, перебіг хвороби ніколи не був довгочасним. Найімовірніше, Крейтцфельд описав якусь іншу патологію, яка потім помилково була асоційована з ХКЯ в 1920-х роках іншим лікарем — Альфонсом Якобом (Alfons Jakobs).

Невдовзі потому, як Гіббс заразив шимпанзе куру, стало відомо, що мавпи також вразливі до ХКЯ. У 1977 році ситуація з цими хворобами набула більш загрозливих рис. Два випадки ХКЯ були виявлені у пацієнтів, яких незадовго до того обстежили в одній і тій самій клініці з приводу епілепсії. Дослідження супроводжувалися введенням у мозок електродів, які перед тим використовувалися під час обстеження пацієнта із ХКЯ. Зараження відбулося попри те, що електроди були добре продезінфіковані після застосування. Виявилося, що збудник не лише несприйнятливий до формаліну, детергентів, кип'ятіння та ультрафіолетового опромінення, навіть жорстка стерилізація хірургічних інструментів не знешкоджує його. Електроди були передані для вивчення і вживлені в мозок шимпанзе. Трохи згодом у мавп розвинулася класична ХКЯ. Стало зрозуміло, що ХКЯ може бути ятрогенним (передається під час лікарського втручання) захворюванням; це ще більше загострило епідеміологічну ситуацію. Відтоді хвороба вбила більше сотні людей, які приймали за призначенням лікаря гормони росту, що були отримані з гіпофіза померлих людей. Оскільки препарат в одному флаконі отримують внаслідок обробки кількох тисяч гіпофізів, попри рідкісність ХКЯ ймовірність того, що принаймні один із гіпофізів належатиме хворій людині, була достатньою, щоб спричинити невелику епідемію. Якщо ви — противник втручання вчених у природу, то заради правди візьміть до відома й ті випадки, коли завдяки новим технологіям вдалося уникнути великих проблем. Ще до того як у 1984 році був описаний випадок масового зараження людей препаратом гормону росту, вже широко використовували новий препарат, у якому гормон росту дістають не із трупів, а з генетично модифікованої бактерії. Як наслідок препарат не лише подешевшав, а й став цілком безпечним.

Отже, підсумуємо, що було відомо про загадкове захворювання до 1980 року. Вівці, норки, мавпи й люди можуть заразитися будь-якою версією однієї і тієї самої хвороби через вживлення в мозок

якоїсь речовини, взятої з мозку хворого. Інфекційний агент виживає після всіх звичайних методів стерилізації і залишається невидимим для найпотужнішого електронного мікроскопа. До того ж інфекція не передається під час близького контакту із хворими людьми чи під час грудного годування, не викликає імунної відповіді, може залишатися латентною упродовж 20–30 років, і для інфікування достатньо мізерної дози зараженого матеріалу, хоча ймовірність зараження таки залежить від обсягу введеної дози. Що б це могло бути?

Без належної уваги залишився той факт, що перші випадки скрепі були виявлені у суффолкських овець, і цілком імовірно, що інбридинг призвів до появи і загострення цього захворювання. Поступово почали з'являтися факти, що в деяких випадках (до 6% від усіх зареєстрованих випадків) хвороба може мати родинний характер, тобто передаватися у спадок. Ключ до розуміння скрепі був не в руках патологоанатомів, а в руках генетиків. Збудник скрепі знаходився в геномі. Нове вражаюче відкриття відбулося в Ізраїлі. Коли в середині 1970-х років перші випадки ХКЯ були зареєстровані в цій країні, ізраїльські вчені помітили одну цікаву закономірність. Всі 14 випадків захворювання були виявлені у невеликої групи емігрантів, які прибули з Лівії, що у 30 разів перевищує випадкову ймовірність. Відразу ж привернула увагу особливість їхньої національної кухні, центральне місце в якій посідають страви з мозку вівці. Однак версія виявилася хибною. Причина була генетичною: всі хворі були нащадками однієї древньої родини. У всіх у них в геномі була виявлена мутація, спільна для цієї сім'ї та для деяких інших сімей у Словаччині, в Чилі й у низки американських сімей німецького походження.

Світ скрепі уявлявся лиховісним, загадковим і суперечливим. Деякі вчені наполягали на генетичній природі захворювання, а хтось пропонував революційну, або радше навіть єретичну гіпотезу, котра, як здавалося попервах, вела їх в протилежному

напрямку. Ще в 1967 році вперше з'явилося припущення, що у збудника скрепі може не бути ні ДНК, ні РНК. Можливо, це єдиний живий організм на планеті, який не використовує нуклеїнові кислоти і не містить жодного гена. В середині минулого століття, коли щойно був розкритий секрет структури ДНК і Френсіс Крік напівжартома проголосив «основну доктрину генетики» — ДНК→РНК→білок, — припущення можливості існування організмів без ДНК було так само небажаним, як і проповіді Мартіна Лютера в Римі.

У 1982 році генетик Стенлі Прузінер (Stanley Prusiner) запропонував своє пояснення парадоксального явища одночасного існування позбавленої ДНК істоти і спричиненої ним хвороби, яка тісно пов'язана з геномом людини. Прузінер виявив білкові утворення, тривкі до руйнування звичайними протеазами, які були наявні в нервових клітинах у хворих тварин, однак були відсутні у здорових. Виокремивши білок, вчений визначив його амінокислотний склад, обрахував імовірну послідовність нуклеотидів у гені та заходився шукати схожий ген серед генів миші, а потім у геномі людини. Зрештою Прузінер знайшов цей ген, назвав його *PRP* (protease-resistant protein — протеазорезистентний білок) і привів здавалося б єретичну теорію до брами храму науки. Його теорія, яка надалі обростала щораз новими фактами, стверджує: *PRP* є нормальним геном людини та мишей, і його білок виконує свої чітко визначені корисні функції у всіх організмів. Цей ген не має жодного стосунку до вірусів. Однак його продукт, відомий як білок пріон, має незвичайні властивості. Пріон може раптово змінювати свою просторову конформацію, внаслідок чого він стає «липким» і тривким до протеази клітини. Поступово цей неправильний білок накопичується в клітині у вигляді білкових грудок, які порушують роботу клітини, що призводить до її загибелі. Теорія була революційною, але Прузінер пішов ще далі. Він припустив, що зміненим пріонам властиво змінювати форму звичайних пріонів, перетворюючи їх на свою подобу. У цьому разі

не змінюється послідовність амінокислот у білку чи послідовність нуклеотидів у гені, натомість змінюється спосіб скручування амінокислотної нитки білка в тривимірну структуру (Prusiner S. B., Scott M. R. 1997. Genetics of prions. *Annual Review of Genetics* 31: 139–175).

Виявилося, що пріони не єдині серед свого роду. Були відкриті й деякі інші білки, конформаційні зміни яких призводять не лише до патологічних змін власних функцій, а й у подальшому каталізують аналогічні зміни в нормальних білках. Виникає ланцюгова реакція, яка призводить до загибелі нервових клітин і, як наслідок, до нейродегенеративної хвороби. До таких білків належить мідь/цинк-залежна супероксид-дисмутаза (SOD1). Мутація в гені цього білка призводить до розвитку сімейного аміотрофічного латерального склерозу (Furukawa Y. et al. 2006. Disulfide cross-lin-ked protein represents a significant fraction of ALS-associated Cu, Zn-superoxide dismutase aggregates in spinal cords of model mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103 (18): 7148–7153). Є версії, що причиною хвороб Альцгеймера і Паркінсона є такі самі змінені білки. Втім, наразі немає фактів зараження інших людей зміненими білками, на відміну від пріонів.

Зерно теорії Прузінера впало на крем'янистий ґрунт. Варто визнати, що ця теорія не могла адекватно пояснити деякі особливості скрепі й інших схожих хвороб, зокрема, чому захворювання, причиною якого є один і той самий білок, має такі різні вияви. Як із сумом зазначав сам Прузінер, «гіпотеза викликала мало ентузіазму». Я дуже добре пам'ятаю, з якою зневагою експерти в царині скрепі сприймали нову теорію Прузінера, коли я ставив їм запитання щодо їхнього ставлення до цієї гіпотези. (Я саме готував статті про пріони і цікавився думкою різних вчених.) Та потім почали з'являтися нові факти, які підтверджували версію Прузінера. Стало відомо, наприклад, що мишей із вилученим геном пріона неможливо заразити жодною із цих нейродегенеративних хвороб, тоді як лише кількох змінених молекул пріонів було достатньо для розвитку хвороби в контрольних мишей. Отже, причиною

хвороби є змінені пріони, і передається вона саме з їхньою допомогою. Прузінер дістав загальне визнання і вирушив навздогін до Гайдучека у Стокгольм за Нобелівською премією. І все ж варто визнати, що в хащах пріонового лісу залишилося ще чимало завалів і незрубаних дерев. Самі пріони ще й досі залишаються таємницею, і найголовніше, чого ми не знаємо: навіщо взагалі вони існують у природі. Ген *PRP* не лише наявний в усіх вивчених геномах ссавців, а й виявився вельми консервативним геном, який майже не змінився в процесі еволюції. Це вказує на те, що в організмі білок виконує дуже важливу функцію. Ця функція певно пов'язана з роботою мозку, оскільки експресія гена включається саме в цьому органі. Робота пріона може бути пов'язана з обміном іонами міді, які мають високу спорідненість з білками. Однак з ембріона миші з видаленими обома копіями гена виростає нормальна миша. Тож якою б важливою не була функція пріона, організм миші може обійтися без цього гена. Наразі немає жодної правдоподібної гіпотези, яка пов'язувала б цей потенційно небезпечний ген бодай з якоюсь корисною для організму функцією (Brown D. R. et al. 1997. The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 390: 684–687).

Дані останніх років змушують нас дивуватися не лише шкідливості пріонів, а й різноманіттю їхніх позитивних функцій в організмі. (Звичайно, позитивні функції виявляються тільки тоді, коли пріон перебуває в нормальній конфігурації.) З'ясувалося, що без пріонів стає неможливою регенеративна робота стовбурових клітин (Couzin J. 2006. The prion protein has a good side? You bet. *Science* 311: 1091), без них не зможе правильно розвиватися центральна нервова система (Steele A. D. et al. 2006. Prion protein (PrPc) positively regulates neural precursor proliferation during developmental and adult mammalian neurogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103: 3416–3421), а мутація, пов'язана із заміною валіну метіоніном у 129-й позиції білка пріона, істотно впливає на пам'ять (Papassotiropoulos A. et al. 2005. The prion gene is associated with human long-term memory. *Human Molecular Genetics* 14: 2241–2246).

Від смертельної хвороби нас відокремлює лише одна або кілька мутацій. Ген *PRP* людини містить 253 «слова», кожне завдовжки у три букви. Із них перших 22 чи останніх 23 слова обрізаються одразу ж після завершення синтезу білка. Мутації в чотирьох точках гена призводять до виникнення пріонового захворювання, до того ж кожна мутація пов'язана лише зі своєю чітко визначеною формою хвороби. Наприклад, заміна у 102-й позиції проліну лейцином викликає хворобу Герстмана-Штройслера-Шейнкера — успадковується версія хронічного нервового захворювання, що призводить до смерті в похилому віці. Заміна 200-ї амінокислоти — лізин замість глутаміну — призводить до версії ХКЯ, виявленої у ліванських євреїв. Заміна аспартату аспарагіном у позиції 178 є причиною класичної ХКЯ. Але на додаток до останньої мутації може статися ще заміна валіну метіоніном у 129-й позиції білка пріона, що призводить до найтяжчого з усіх пріонових захворювань — фатальної родинної інсомнії. Це захворювання є доволі рідкісною формою успадкованої генетичної хвороби, у разі якої хворий помирає протягом кількох нестерпних місяців безсоння. Під час фатальної родинної інсомнії відбувається руйнування таламуса (зорового горба), який, з-поміж багатьох інших функцій, відповідає за чергування періодів неспання та сну. Найпевніше, відмінності в симптомах різних пріонових захворювань визначаються тим, яка ділянка головного мозку пошкоджується першою.

Упродовж десятиріччя після того як ці факти стали відомими, вчені залучили всі свої ресурси і суперсучасні технології, щоб просунутися вглиб таємничої галузі знань. За допомогою дуже складних експериментів, які проводилися в лабораторії Прузінера і в багатьох інших лабораторіях світу, відкривалися нові сторони й особливості пріонів. У «поганих» пріонів відбувається змінення структури центральної ділянки (між 108-ю і 121-ю амінокислотами). Будь-які мутації всередині цієї ділянки призводили до такої фатальної зміни функцій пріонів, що експериментальні мишенята вмирали в утробі або відразу після народження. Мутації, які

призводять до описаних вище пріонових захворювань, відбуваються на периферії білка і лише опосередковано змінюють структуру центральної області. Наука поступово отримує чимраз більше нової інформації про пріони, однак нові знання ставлять перед нами дедалі більше нових запитань і відкривають нові простори незвіданого.

Чому змінення структури білків чинить такий згубний вплив? Прузінер припускав, що є ще один невідомий білок X, на який впливає змінений пріон. То чому тоді цей білок ніхто не зміг виявити? Ми цього не знаємо.

Мабуть, причина всьому — утворення дисульфідних містків між залишками амінокислоти цистеїну в білковому ланцюжку. Дисульфідні містки стабілізують молекулу білка, а ще можуть зшивати між собою сусідні молекули, внаслідок чого утворюються нерозчинні й непіддатливі ферментації білкові конгломерати. Білки з «неправильною» структурою можуть заважати складанню щойно синтезованих білків, утворюючи з ними сульфідні зв'язки. Такий механізм розвитку захворювання був показаний для аміотрофічного латерального склерозу, спричиненого мутацією в гені *SOD1*, який знаходиться на хромосомі 21 (Rakhit R., Chakrabartty A. 2006. Structure, folding, and misfolding of Cu,Zn superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 1762: 1025–1037).

Чому білок, який синтезується в усіх ділянках мозку, залежно від місця мутації по-різному впливає на мозок? Наприклад, у кіз одна мутація в гені пріона призводить до сонливості, а інша — до гіперактивності. Відповіді на це запитання досі не знайдено.

Чому існують міжвидові перепони, які перешкоджають перенесенню захворювання від одного виду до іншого? Ефективність зараження суттєво зростає лише після ін'єкції безпосередньо в мозок. Та й під час перорального прийому зараженого матеріалу ймовірність розвитку захворювання зберігається. Нам наразі не відомі механізми зараження і чинники, що впливають на цей процес.

Не зовсім зрозумілою є залежність розвитку інфекції від дози зараженого матеріалу. Що більше дефектних пріонів вводили в мишу в експериментах, то швидше розвивалося захворювання. Однак швидкість і ймовірність виникнення захворювання залежали так само від кількості копій гена *PRP* в геномі миші.

На ймовірність виникнення захворювання впливає ще й гетерозиготність генотипу. Наприклад, якщо в одній копії гена *PRP* у 129-й позиції знаходиться валін, а в іншій — метіонін, то такі люди більш витривалі до пріонних інфекцій (за винятком фатальної родинної інсомнії), ніж коли в обох копіях гена перебуватимуть два валіни чи два метіоніни. Чому так відбувається, невідомо.

На додаток до мутації у 129-й позиції нещодавно була виявлена ще одна заміна глутаміну на валін у 127-й позиції, завдяки чому носії цієї мутації ставали тривкими до інфекційних пріонів. Цікаво, що ця мутація була розповсюджена виключно у Папуа Новій Гвінеї, де практикувалося людожерство і була поширена хвороба куру, причому у жертв куру цієї мутації не було виявлено. (Mead S., Whitfield J., Poulter M., Shah P., Uphill J. et al. 2009. A novel protective prion protein variant that colocalizes with kuru exposure. *N Engl J Med* 361: 2056–2065.)

З перенесенням пріонових хвороб від одного виду до іншого пов'язана ще одна незрозуміла особливість. Так, мишу дуже складно заразити пріонами хом'яка, і навпаки. Та якщо в геном миші помістити ген *PRP* хом'яка, то таку трансгенну мишу дуже легко заразити ін'єкцією витяжки з мозку загиблого хом'яка. У трансгенних мишей з генами *PRP* людини можна викликати захворювання, схожі на фатальну родинну інсомнію і на ХКЯ. Миша стає чутливішою до пріонового захворювання людини, якщо обидва гени миші замінити відповідними генами людини. Наявність у геномі миші власного гена *PRP* робить її витривалішою до зараження. Чи є цей феномен результатом конкуренції між генами, наразі невідомо.

Успішне зараження одного виду тварин від іншого приводить до зміни властивостей дефектних пріонів. Так, якщо вийде заразити мишу від хом'яка, то ймовірність перенесення інфекції від хворої миші здоровій прогресивно зростає з кожною новою мишею (Prusiner S. B. et al. 1998. Prion protein biology. *Cell* 93: 337–349). Що в цьому разі відбувається з білками пріонів, учені не знають.

Чому хвороба розвивається з наростаючою швидкістю від місця ін'єкції, так ніби для перетворення «хороших» пріонів на «погані» потрібен безпосередній контакт між ними? Відомо, що в поширенні хвороби неабияку роль відіграють В-лімфоцити імунної системи, які розносять хворобу по організму, проте як це відбувається, досі невідомо. (Klein M. A. et al. 1997. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 390: 687–690).

Серед усієї цієї лавини запитань непоміченим залишився той факт, що пріони відхиляють ще одну догму генетики, важливішу навіть за догму Френсіса Кріка. На початку цієї книжки я повідомив вам, що в основі життя лежить цифровий код. У випадку з генами пріонів ми також маємо справу з мутацією цифрового коду — заміною одного нуклеотиду іншим. Однак результат цих змінень неможливо зрозуміти й передбачити без знань просторової структури білків. Світ пріонів аналоговий, а не цифровий. Форма молекули білка важлива аж ніяк не менше, ніж послідовність амінокислот у ній. Наявність дефектних молекул, їхня концентрація, місце знаходження і ще безліч невідомих чинників можуть змінити форму нормальної молекули білка навіть без змінення її складу. Відомі випадки ХКЯ, коли хвороба вражала близнюків в одному й тому самому віці, хоча все життя вони прожили далеко одне від одного. І все ж детермінізм аналогової системи пріонових захворювань не поступається детермінізму хвороби Гантінгтона.

Відкриття останніх років докорінно змінили генетичні догми. Виявилося, що функціонування геному неможливо зрозуміти, виходячи лише з послідовності нуклеотидів. Гени включаються в роботу або відключаються внаслідок змінення просторової

організації ДНК. Геном становить собою поєднання двох типів інформації: цифрової (послідовність нуклеотидів) та аналогової, для якої нещодавно був запропонований новий термін — «гістоновий код», який є ще одним проявом епігенетики (Valley C. M. et al. 2006. Chromosome-wide, allele-specific analysis of the histone code on the human X chromosome. *Human Molecular Genetics*. 15: 2335–2347).

Пріонові захворювання розвиваються як ланцюгова реакція. Одна дефектна молекула білка вступає в контакт з іншою молекулою і перетворює її на свій образ і подобу. Потім обидві молекули змінюють структуру двох інших молекул білка, і так цикл за циклом кількість дефектних білків наростає в геометричній прогресії. Саме так уявляв собі ланцюгову ядерну реакцію Лео Сілард (Leo Szilard) у 1933 році, чекаючи зеленого світла на одному з лондонських перехресть: атом, розпадаючись, породжує два нейтрони, кожен з яких спричиняє розпад двох інших атомів, вивільняючи вже чотири нейтрони. Через 12 років віртуальна ідея втілилася у страхіття Хіросіми. Хоча пріонова ланцюгова реакція значно повільніша за атомну, вона так само може призвести до вибуху. Доказ тому — епідемія куру в Папуа Новій Гвінеї. Від початку 80-х років минулого століття Прузінер доводив можливість виникнення епідемії у людей. І справді, в серці Європи виник епіцентр нової, ще масштабнішої епідемії пріонової інфекції. Цього разу в епіцентрі епідемії опинилися корови.

Ніхто не знає точно, коли, де і яким чином — знову кляте незвідане, що супроводжує пріони, — дефектні пріони потрапили в корми корів. Найпевніше, це сталося наприкінці 1970-х чи на початку 1980-х років. Причиною тому могли бути зміни аграрної політики Великої Британії, що призвели до змінення цін на корми. Щораз більше старих овець почали надходити для переробки на кісткове борошно, чому посприяли зростаючі компенсації фермерам. І ось, це сталося: в котел потрапила тварина, інфікована дефектним пріоном. Цілком можливо, що це була померла від скрепі вівця. Ретельна термообробка кісток і нутрощів тварин не

врятувала від зараження, позаяк пріони неможливо зруйнувати кип'ятінням.

Вірогідність зараження корови була мінімальною, та якщо помножити її на сотні тисяч корів, які отримали заражений корм, то цієї ймовірності виявилося достатньо, щоб запустити ланцюгову реакцію. Померлі від сказу корови надходили знову на комбінати виробництва кормів, приносячи із собою нову порцію пріонів. Що більше пріонів було в кормі, то вищою ставала ймовірність зараження і більше нових пріонів потрапляло до кормів на комбінатах. Перші ознаки захворювання почали проявлятися у хворих корів приблизно через п'ять років після зараження. Тож коли наприкінці 1986 року були описані перші шість випадків незвичайного захворювання у корів, зараженими в Англії вже були не менш ніж 50 000 тварин. За час епідемії до кінця 90-х років, коли із хворобою вдалося впоратися, від коров'ячої губчастої енцефалопатії (коров'ячого сказу) померло більше 180 тисяч голів великої рогатої худоби.

У перший же рік після виявлення епідемії англійським ветеринарам завдяки кропіткій детективній роботі вдалося встановити джерело зараження — комбікорми, які містили кісткове борошно. Ця модель зараження виявилася єдиною, за допомогою якої вдалося пояснити всі нюанси й аномалії поширення епідемії, наприклад той факт, що на острові Гернсі (Guernsey) захворювання почали реєструвати набагато раніше, ніж на сусідньому острові Джерсі (Jersey). Корми на ці острови поставляли два різних комбінати, до того ж на одному з них кісткове борошно як харчовий додаток використовувалося більш інтенсивно. У липні 1988 року набрав чинності закон, який забороняв використання кісткового борошна у виробництві кормів. Дивно, як швидко закрутилися шестерні повільної бюрократичної машини. У серпні 1988 року Саутвудський комітет (Southwood committee) рекомендував знищити всіх тварин з ознаками коров'ячого сказу і не допускати їхнього використання для виробництва кормів і харчових додатків.

Саутвудський комітет був створений у 1988 році під патронатом уряду Великої Британії для розробки заходів із боротьби з епідемією коров'ячого сказу.

Уряд припустився першої помилки: було вирішено виплачувати фермерам компенсацію лише у розмірі 50% від вартості хворої тварини. Економія в цьому разі була несумірна з ризиком того, що фермери, заради збереження прибутку, могли «не помітити» перших ознак захворювання. Розмір компенсації згодом було підвищено, проте очікуваного стрибка нових випадків захворювання не відбулося. Фермери виявилися більш відповідальними, ніж вважав широкий загал.

За рік потому набрав чинності закон, який забороняв використання мізків корів під час виготовлення харчових додатків для людей. У 1990 році цю заборону було поширено на використання мізків телят. Закон міг би бути прийнятий і раніше, та, з огляду на експериментальні дані про те, що перехресне зараження скрепі інших видів тварин, за винятком прямої ін'єкції в мозок, відбувається вкрай рідко, ці застережні заходи на той час здавалися надмірними. Справді, було відомо, що мавп майже неможливо заразити через їжу пріонами людини, якщо тільки не згодовувати їм величезні дози інфікованого матеріалу. (Ін'єкція в мозок підвищувала ймовірність зараження у 100 мільйонів разів.) Вірогідність харчового зараження людини пріонами овець і корів здавалася такою мізерною, що говорити про небезпеку яловичини для людини могли лише панікери.

Вчені підтверджували, що ймовірність міжвидового передавання пріонів перорально майже неможлива. В експериментах вдавалося заразити у такий спосіб одну з кількох сотень тисяч лабораторних тварин. Саме в цьому й полягав прорахунок вчених і урядових організацій. Адже в ролі піддослідних кроликів були 50 мільйонів громадян Великої Британії. В такому масштабному «експерименті» випадки зараження неможливо було виключити.

Для політиків і простих людей «безпека» є абсолютним поняттям. Коли вчені заявляли, що ймовірність зараження дуже незначна, широка громадськість вважала, що випадків захворювання не буде взагалі, а не що їх буде мало.

Коров'ячий сказ, як і всі інші пріонові захворювання до цього, приніс вченим свої сюрпризи. Серед інших свійських тварин, які отримували те саме кісткове борошно з кормом, до коров'ячого сказу найбільш схильними виявилися котячі. За час епідемії від коров'ячої губчастої енцефалопатії померли понад 70 домашніх котів, три гепарди, пума, оцелот і тигр. Однак не було зареєстровано жодного випадку хвороби у собак. Чи будуть люди так само схильними до коров'ячого сказу, як коти, чи так само витривалими, як собаки?

На початок 1992 року ситуація з коров'ячим сказом вже була контрольованою, хоча епідемія ще не досягла свого піку, з огляду на п'ятирічний латентний період. Кількість хворих тварин неухильно скорочувалася, проте істерія в суспільстві лише почала набирати обертів. Чимраз безглуздіше від цього часу почали виглядати постанови уряду. Завдяки прийнятим завчасно заборонним актам яловичина у Великій Британії була безпечною як ніколи, однак саме тепер люди почали бойкотувати її в магазинах.

У березні 1996 року уряд визнав, що принаймні десять громадян Великої Британії померли від форми пріонового захворювання, яке підозріло нагадувало за своїми симптомами коров'ячий сказ і не реєструвалося дотепер. Паніка в суспільстві, що підігрівалася пресою, досягла апогею. Немислимі прогнози щодо мільйонів нових жертв хвороби сприймалися цілком серйозно. Ситуацією скористалися компанії, які торгували «органічними продуктами харчування». У суспільстві поширювалися чутки про те, що хворобу спричиняють пестициди; що вчені змовилися з урядом і приховують правду; що до виникнення проблеми призвели непрофесійність і корупція в уряді; що епідемія давно вразила Францію, Ірландію і Німеччину, а продажні політики замовчують це.

Уряд мав якось реагувати на критику і поширення паніки серед людей. Коли все необхідне вже було зроблено, відповідати можна було лише новими безглуздими заборонними актами та законами. Так був прийнятий закон про заборону вживати в їжу корів старше 30 місяців — закон, який спровокував ще більшу паніку і зруйнував налагоджену індустрію сільського господарства та харчової промисловості. Трохи згодом під тиском європейських політиків уряд провів «селективний забій» 100 тисяч голів рогатої худоби, хоча в безглуздості й марнотратстві цього акту, який призвів багато ферм до розорення, ніхто не сумнівався. Захід був таким несвоєчасним і запізнілим, що нагадував жертвопринесення для заспокоєння громадської думки. Демонстративний забій худоби не врятував Англію від заборони на ввезення яловичини з Великої Британії до Європи. У 1997 році уряд видав нову заборону на вживання страв із яловичини з кістками. Англійцям запропонували відмовитися від улюблених телячих реберець, хоча ризик заразитися від вживання таких страв був співставним із ризиком загинути від удару блискавки. Обпікшись на окропі, уряд почав дмухати на холодну воду, що викликало роздратування в суспільстві й інстинктивну непокору. Я й сам помітив, що після ухвали закону почав частіше замовляти тушковані телячі хвости.

Тисяча дев'ятсот дев'яносто шостий рік в Англії минув у очікуванні епідемії коров'ячого сказу в людей. Шестеро людей померло протягом року, після чого кількість хворих почала знижуватись. Утім, до цієї пори не можна впевнено сказати, якою була кількість жертв нової форми ХКЯ. Найімовірніше, кількість потерпілих складатиме близько сорока осіб. Безумовно, кожен випадок захворювання — це трагедія людини та її близьких, та все ж це ще не епідемія. Опитування постраждалих та їхніх родичів показало, що всі хворі були завзятими м'ясоїдами в той час, коли епідемія у корів досягла свого піку, хоча один із потерпілих виявився вегетаріанцем. Однак ця закономірність, найпевніше, була артефактом. Родичі хворих із діагнозом ХКЯ, який за результатами

розтину виявився хибним, також вказували на те, що хворі надавали перевагу м'ясному харчуванню. Люди просто вірили, що м'ясо є джерелом зараження, і згадували те, що підтверджувало їхню віру.

Що насправді було спільним у більшості постраждалих від коров'ячого сказу, то це гомозиготний генотип із метіоніном у 129-й позиції в обох копіях гена *PRP*. Наразі не зрозуміло, чи були люди з гетерозиготним генотипом або з валіном у 129-й позиції витривалішими до інфекції, чи в них просто довший латентний період. Дійсно, у разі зараження мавп коров'ячим сказом ін'єкціями в мозок відзначався більш тривалий латентний період, ніж у випадку з іншими пріоновими захворюваннями. Втім, нова хвиля захворювань не поширилася, а від 1998 року вже збіг термін, що в кілька разів перевищив середню тривалість латентного періоду в корів, тож можна зробити висновок, що міжвидовий бар'єр виявився доволі тривким, як і було передбачено в експериментах, і найгірші роки вже позаду. Не можна виключати, що спалах нової форми ХКЯ в людей наприкінці минулого століття взагалі не мав нічого спільного з уживанням зараженої яловичини. Сьогодні багато хто схиляється до думки, що деякі вакцини та інші медикаменти, які виготовлялися з коров'ячих органів і сироватки крові, поспіхом зняті з виробництва наприкінці 1980-х років, становили значно більшу загрозу, ніж яловичий біфштекс.

Від ХКЯ не застраховані навіть вегетаріанці, які не торкалися м'яса протягом усього життя, не полишали Англії та не працювали на фермах чи у м'ясних крамницях. Найбільша таємниця пріонів полягає в тому, що якщо відкинути всі відомі способи зараження, зокрема канібалізм, хірургічне втручання, гормональні ін'єкції і вживання зараженого м'яса корів, то у 85% випадків ХКЯ є спорадичним захворюванням, виникнення якого можна пояснити лише рівноймовірною випадковістю. Це суперечить нашим уявленням про те, що в будь-якої хвороби має бути причина. ХКЯ можуть викликати випадкові мутації, які здійснюються без

якихось зовнішніх причин із частотою одна мутація на мільйон людей.

Пріони заскочили вчених зненацька, збентеживши їх відкриттям глибини незнання. Ми й гадки не мали, що може існувати форма саморепродукції без використання ДНК, в основі якої взагалі немає цифрового коду. Навіть більше, така форма життя не лише виявилася можливою, а й спричинила страшне захворювання. Нам дотепер не зрозуміло, яким чином зміни в просторовій структурі білка можуть призводити до таких згубних наслідків. «Трагедії людей та їхніх сімей, етнологічні катастрофи й економічні потрясіння були результатом неправильного скручування однієї крихітної молекули» (Ridley R. M., Baker H. F. 1998. *Fatal protein*. Oxford University Press, Oxford).

Хромосома 21

ЄВГЕНІКА

Хромосома 21 — найменша в геномі людини. Тож її варто було б назвати хромосомою 22, натомість це ім'я дістала інша хромосома, яка до останнього часу вважалася найменшою. Коли помилку було виявлено, змінювати нумерацію вже ніхто не взявся. Мабуть через те, що хромосома 21 містить найменшу кількість генів, вона єдина в геномі (якщо не брати до уваги статевих хромосом), зайва копія якої не призводить до негайної смерті ембріона. У всіх інших випадках додаткова копія будь-якої іншої соматичної хромосоми призводить до такого дисбалансу розвитку організму, що ембріон не доживає до народження. Інколи дитина народжується із зайвою копією 13-ї або 18-ї хромосоми, та вмирає протягом кількох днів. Діти із третьою копією хромосоми 21 життєздатні, відзначаються добросердною вдачею і живуть чимало років. Вони варті суспільної опіки та підтримки, проте їх не можна вважати «нормальними». Ці люди хворі на синдром Дауна. Вони вирізняються з натовпу людей: низький зріст, крихкотілість, близько посаджені очі, незлобивий вираз обличчя. Крім того, їм властиві вповільнений розумовий розвиток, слабке здоров'я і вони швидко старішають, часто страждають на особливу форму хвороби Альцгеймера і рідко доживають до 40 років.

Діти із синдромом Дауна частіше народжуються у матерів старшого віку. Ймовірність народження дитини із синдромом Дауна зростає експоненціально з кожним роком віку матері від 1

на 2300 новонароджених у віці 20 років до 1 на 100 у віці 40 років. Через високу частоту виникнення цей синдром став однією з перших цілей пренатальної генетичної діагностики, а ембріони із зайвою хромосомою 21 — першими її жертвами. У багатьох країнах амніоцентез на наявність зайвої копії хромосоми 21 пропонується, а в деяких — у доволі нав'язливій формі, всім вагітним жінкам від 35 років. Якщо дефект виявляється, жінку переконують зробити аборт. З суто добросердними намірами медперсонал часто вдається до обману чи залякування жінки. Справді, попри добросердість дітей із синдромом Дауна більшість людей воліли б не мати їх.

Амніоцентез — аналіз клітин навколоплідної рідини, який проводиться на ранніх термінах вагітності.

Вчені вважають, що синдром Дауна спричиняється головним чином зайвою копією гена *DSCAM* (Down syndrome cell adhesion molecule — адгезівна молекула сіндрому Дауна), що знаходиться на 21-й хромосомі. У цій книжці уже зазначалося, що у вищіх організмів завдяки процесу альтернативного сплайсінгу гени зазвичай кодують не один, а декілька білків. Ген *DSCAM* є беззаперечним чемпіоном у цьому серед усіх інших генів. Він кодує більш ніж 30 000 ізоформ відповідного білка. Вважається, що за допомогою цих ізоформ кожний нейрон нервової системи маркується на кшталт різнокольорових дротів кабеля для прискорення знаходження відповідних дротів при з'єднанні двох кабелів. Зайва копія гена вірогідно руйнує загальну схему маркування нейронів, що сповільнює створення синаптичних зв'язків.

Якщо ви дотримуєтеся тієї самої думки, то для вас це приклад людяної медицини, яка дивовижним чином і за найменших втрат попереджає появу на світ непристосованої до життя дитини. Однак цю ж подію можна розглядати як підтримане урядом убивство людської істоти, начебто заради боротьби за здоров'я та чистоту людської раси. Хоч би як ми ставилися до цього питання, варто визнати, що пренатальна діагностика є реалізацією на практиці ідей євгеніки за півстоліття потому, коли нацистські вожді

Німеччини гротескно дискредитували євгеніку як протилюдяний напрямок науки.

Цей розділ присвячується темному боку генетики, гнилому яблуку великої родини генетиків — убивствам, стерилізації та примусовим абортам, які робляться в ім'я генетичної чистоти людства.

Батьком євгеніки вважають Френсіса Гальтона (Francis Galton). Гальтон у багатьох своїх рисах був антиподом Дарвіна, хоча вважав себе палким прихильником і продовжувачем ідей дарвінізму. Якщо Дарвіна відрізняли глибокі знання методології, стриманість, скромність і поступливість, то Гальтон був інтелектуальним дилетантом, психічно і сексуально неврівноваженою людиною і шоуменом за вдачею. І все ж він був блискучою і харизматичною особистістю. Він досліджував Південну Африку, вивчав близнюків, захоплювався статистикою і мріяв про Утопію. Сьогодні він не менш знаменитий, ніж оспіваний ним Дарвін, і цю популярність не можна звести лише до недоброї слави. Завжди була загроза перетворення дарвінізму на політичний світогляд. І саме Гальтон став одним із тих, хто втілив цю загрозу в життя.

Філософ Герберт Спенсер (Herbert Spencer) так само із натхненням сприйняв ідею природного добору найбільш пристосованих форм життя і використовував ці уявлення для обґрунтування основних положень теорії невтручання уряду в економічний розвиток країни і для виправдання індивідуалізму у вікторіанському суспільстві. Свою теорію Спенсер назвав соціальним дарвінізмом. Уявлення Гальтона були більш прозаїчними. Якщо за теорією Дарвіна види змінюються внаслідок систематичного селективного добору, так само, як породи свійських тварин, то відповідну людську расу також можна покращити в результаті ретельної селекції. Власне Гальтон апелював навіть не до дарвінізму, а до більш давньої практики селекції свійських тварин і рослин. Він закликав: «Дайте нам можливість покращити стадо нашого власного виду так само, як ми зробили це з багатьма іншими видами. Нехай

людство продовжується від своїх кращих, а не гірших представників». У 1885 році для селекції людини Гальтон запропонував новий термін — «євгеніка».

Але хто такі «ми», про яких говорили Спенсер і Гальтон? З погляду спенсерівського індивідуалізму, «ми» — це майже кожен із нас. Євгеніка за Спенсером передбачала усвідомлене прагнення кожного індивідуума обрати собі пару з міцним здоров'ям і ясним розумом. Від звичайного добирання собі чоловіка або дружини євгеніка Спенсера відрізнялася більшою відповідальністю індивідуумів перед суспільством. В уявленнях Гальтона «ми» було чимось більш колективним. Першим і найбільш переконаним послідовником Гальтона був Карл Пірсон (Karl Pearson) — радикальний соціаліст-утопіст і блискучий математик. Зачарований і наляканий стрімко зростаючою економічною могутністю Німеччини, Пірсон надав євгеніці рис ура-патріотизму. Селекції мають підлягати не індивідууми, а цілі нації. За Пірсоном, тільки завдяки селекції громадян Англія зможе втриматися в лідерах європейської економіки. Відповідальність за добирання сімей має взяти на себе уряд. Євгеніка Гальтона і Пірсона — це вже навіть не політизована наука, це наукоподібна політична доктрина.

До 1900 року ідеї євгеніки заволоділи масами. Ім'я Євген набуло надзвичайної популярності, а планування сім'ї та наукове добирання сімейних пар стали темою обговорення широкого загалу. По всій Великій Британії організовувалися євгенічні гуртки та проводилися збори. Пірсон писав Гальтону в 1907 році: «Якось я почув фразу, сказану поштивою матроною від середнього класу щодо кволих дітей: «Авжеж, вочевидь то був не євгенічний шлюб». Незадовільні фізичні дані призовників на бурську війну спричинили численні дебати щодо потреби наукового планування сімей, які не поступалися за розмахом дебатам щодо потреби покращення умов життя громадян.

Схожі процеси у суспільстві відбувалися і в Німеччині, де гримуча суміш героїчної філософії Ніцше в поєднанні з доктриною

про біологічне призначення Ернста Геккеля породили теорію взаємозв'язку між біологічним, економічним і соціальним прогресом. Тоталітаризм влади в Німеччині сприяв ще більшому втягненню біології в націоналістичні доктрини, ніж це було в Англії. Однак певний час євгеніка залишалася суто ідеологією, не перетворюючись на практику (Hawkins M. 1997. *Social Darwinism in European and American thought*. Cambridge University Press, Cambridge).

Розпочиналося все мирно і добросердно. Та вже скоро від закликів до спарювання кращих представників суспільства прибічники євгеніки змістили акцент у бік заборони продовження роду тим, чиї гени, на їхню думку, заподіюють шкоду людству. До таких належали насамперед асоціальні особи: алкоголіки, епілептики, кримінальники і люди з психічними відхиленнями. Найбільшого розвитку ці ідеї дістали у США. У 1904 році Чарльз Девенпорт (Charles Davenport), повний нового духу Ґальтона і Пірсона, переконує Ендрю Карнеґі (Andrew Carnegie) заснувати для нього лабораторію Колд-Спрінг-Гарбор (Cold Spring Harbor Laboratory) для вивчення питань євгеніки. Від самого початку Девенпорт головною метою своєї роботи вважає запобігання появі на світ «генетично нездорових» дітей, а не пропаганду «генетично корисних» шлюбів. Він зазначав, що, оскільки менделізм довів партикулярну природу спадковості, варто переглянути давню національну ідею американського «плавильного казана». Наукові погляди Девенпорта були доволі примітивними. Наприклад, він вважав, що пристрасть до моря у моряків пояснюється наявністю у них гена таласофілії (любові до моря). Однак Девенпорт, безумовно, був талановитим і впливовим політиком. Скориставшись неабиякою популярністю нової книжки Генрі Годдарда (Henry Goddard) про, найпевніше, вигадану родину Каллікаксів (Kallikaks), у якій розумова неповноцінність передавалася у спадок із покоління в покоління, Девенпорт і його прибічники переконали уряд у тому, що нація перебуває на межі генетичної деградації. Теодор Рузвельт писав: «Якось-таки ми зрозуміємо,

що наша найперша повинність і невідхильний обов'язок полягають у тому, щоб порядні громадяни правильного типу залишили по собі тих, хто успадкує їхню спасенну кров». Громадяни «неправильного типу» можуть не завдавати собі клопоту (Kevles D. 1985. *In the name of eugenics.* Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts).

Американський ентузіазм стосовно євгеніки підживлювався потужними антиіммігрантськими настроями в суспільстві. За часів стрімкого напливу іммігрантів зі Східної та Південної Європи не важко було дійти до параної щодо загрози розмиття «вдатного» англосаксонського ядра американської нації. Ідеї євгеніки були зручним прикриттям расистських переконань тих, хто хотів обмежити потік іммігрантів. Обмежувальний імміграційний акт 1924 року був прямим наслідком кампанії, проведеної прибічниками євгеніки. Упродовж 20 років, спираючись на цей акт, мільйонам іммігрантів з Європи відмовляли у праві розпочати нове, більш щасливе життя у США з тієї причини, що чиновники визнали їх «генетично неперспективними». Акт проіснував як закон ще 40 років без будь-яких змін.

Обмеження імміграції було не єдиною перемогою євгеністів. У 1911 році в шести штатах були прийняті закони, які давали змогу примусово стерилізувати психічно неповноцінних людей. Через шість років ще дев'ять штатів ухвалили аналогічні закони. Якщо уряд штату має право позбавити життя злочинця, то, за логікою прихильників євгеніки, уряд штату так само має всі підстави позбавити людину права залишити по собі потомство (ніби психічно хворі люди вчинили злочин, народившись такими). «Це верх безглуздя... говорити щось в таких випадках про свободу чи права людини, бо такі особи... просто не мають права залишати по собі потомство», — писав американський лікар, чоловік на прізвище Робінсон (W. J. Robinson).

Верховний суд спершу відхиляв більшість вироків про стерилізацію, однак із 1927 року змінив своє ставлення до них. Так,

верховний суд схвалив вирок штату Вірджинія про стерилізацію Керрі Бак (Carrie Buck) — сімнадцятирічної дівчини, яку помістили в колонію для епілептиків і душевнохворих у Лінчбергу (Lynchburg) разом із її матір'ю Еммою і дочкою Вівіан. Після побіжного огляду Вівіан, якій було лише сім місяців від народження, була визнана слабоумною, після чого суд ухвалив стерилізувати Керрі. Суддя Олівер Вендел Холмс (Oliver Wendell Holmes) глибокодумно зауважив: «Трьох поколінь слабоумних цілком достатньо». Вівіан померла дитиною, а Керрі вижила і дожила до похилих літ — респектабельна повноцінна жінка, яка складає кросворди у вільний від роботи час. Її сестра Доріс, що так само була стерилізована в дитинстві, дізналася про це лише тоді, як не змогла завагітніти і звернулася до лікаря. Штат Вірджинія продовжував примусово стерилізувати людей аж до 70-х років минулого століття. В Америці, яка претендує на роль бастіону демократії, тільки з 1910 по 1935 рік було стерилізовано більш як 100 000 людей у 30 штатах.

Америка стала піонером євгеніки, та й інші країни не пасли задніх. У Швеції було стерилізовано більш як 60 000 людей. Аналогічні закони були прийняті і застосовувалися в Канаді, Норвегії, Фінляндії, Естонії та Ісландії. Однак лідирувала фашистська Німеччина: 400 000 стерилізованих, багато з яких потім були знищені. Так, за 18 місяців Другої світової війни 70 000 стерилізованих душевнохворих були отруєні газом, щоб звільнити місце в шпиталях пораненим солдатам.

Велика Британія залишалася, мабуть, єдиною протестантською країною, де ніколи не застосовувалися євгенічні закони і держава не втручалася у справи сім'ї. Ніколи в Англії не було законів, які б забороняли шлюби між душевнохворими, і ніколи психічні захворювання не були приводом для примусової стерилізації. (І все ж варто зазначити, що в шпиталях заохочувалася робота лікарів, які переконували душевнохворих пацієнтів добровільно пройти стерилізацію.)

Проте Британія була не єдиною у своєму рішенні. У країнах, де був сильний вплив римо-католицької церкви, євгеніку тримали в поводах. Не було схожих законів і в Нідерландах. Радянський Союз, який більшою мірою переймався знищенням своїх кращих людей, а не гірших, був ідейним противником євгеніки. Однак Велика Британія посідає особливе місце в цьому переліку, бо саме англійські вчені в першій половині XX століття були найпалкішими пропагандистами ідей євгеніки. Крім питання, як могло так статися, що багато країн у XX столітті прийняли і застосовували середньовічні закони, було б не менш цікаво дізнатися, як родоначальниця євгеніки Англія змогла уникнути прийняття таких законів? Кому ми маємо дякувати?

Звісно, вчені тут ні до чого. Сьогодні багато науковців вважають за краще говорити, що від самого початку вважали євгеніку псевдонаукою, а надто після того як з'явилися дані про численні «мовчазні» мутації, що ніяк не виявляють себе у фенотипі, та про те, що більшість ознак перебувають під контролем багатьох генів. Але в часи розквіту євгеніки ці вчені чомусь не публікували свої критичні статті. Навпаки, багато хто з них мали за честь на прохання урядових організацій висловлювати свої експертні думки у сфері передової генетичної науки. Уряди вимагали від них невідкладного наукового обґрунтування своїх політичних доктрин. Так, у фашистській Німеччині половина членів Академії наук були членами нацистської партії. Жодна інша професія не була такою обласканою правлячим режимом. Звичайна річ, ніхто з цих учених не критикував євгеніку (Paul D. B., Spencer H. G. 1995. The hidden science of eugenics. *Nature* 374: 302–305).

Розглянемо до прикладу діяльність ще одного вченого — сера Рональда Фішера. Разом із Гальтоном і Пірсеном він був одним із засновників сучасної статистики і відомий всьому світу як великий математик. (На щастя, статистика була не такою небезпечною наукою, як генетика.) У своїх поглядах на біологію Фішер був послідовником Менделя. Крім того, він очолював Євгенічне

товариство Великої Британії. Фішер був занепокоєний проблемою «асиметричності кривої народжуваності в суспільстві» в бік представників бідного класу. В середовищі жебраків і малозабезпечених народжувалося більше дітей, ніж у багатої аристократії. Навіть Джуліан Гакслі (Julian Haxley) і Галдан (J. B. S. Haldane) — запеклі критики застосування євгеніки на практиці — до 1920 року були серед послідовників Фішера. Насправді від євгеніки їх віднадили переважно не псевдонаукові теоретичні постулати, а питання щодо порушення прав людини, яких припускалися у США.

Соціалістів так само не можна назвати спасителями Англії від жахів практичної євгеніки. Хоча у 30-і роки минулого століття лейбористська партія офіційно виступала проти застосування євгеніки на практиці, саме визначні представники цієї партії доклали чимало зусиль для теоретичного обґрунтування євгеніки. До 30-х років ви не знайдете жодного критичного зауваження з боку діячів Фабіанського товариства стосовно селекції людини, натомість у багатьох висловлюваннях Веллса (H. G. Wells), Кейнса (J. M. Keynes), Джорджа Бернарда Шоу (George Bernard Shaw), Гевлока Елліса (Havelock Ellis), Гарольда Ласкі (Harold Laski), Сіднея і Беатріс Веббів (Sidney and Beatrice Webb) лунали заклики до невідкладних дій щодо запобігання продовження роду дурноголових і дефективних людей. Ось, наприклад, висловлювання одного із героїв новели Бернарда Шоу «Людина й надлюдина» (Man and superman): «Через свою легкодухість ми затуляємося від природного добору завісою філантропії; через свою лінь ми відмовляємося від штучного добору під приводом делікатності й моралі».

Найбільш багаті на промовисті висловлювання новели Герберта Веллса: «Народження дітей не можна розглядати лиш як приватне життя людей, так само, як приватним життям не можна вважати поширення інфекцій хворими людьми і гамір сусідів пізньої ночі». Чи от: «Натовпи чорних, коричневих, жовтих і брудних білих людей... заполонять світ». Або таке: «Очевидно, що людство загалом стає заручником претензій незаможних людей... Дати їм рівність

означає опуститися до їхнього рівня, захищати їх і допомагати їм — означає потурати їхньому стрімкому розмноженню». Зрештою він знаходить рішення: «Позбуватися зайвих людей можна безболісно за допомогою опіуму». На щастя, цього не сталося (Carey J. 1992. *The intellectuals and the masses*. Faber and Faber, London).

Джон Мейнард Кейнс (1883–1946) — видатний англійський політик і економіст. Гевлок Елліс (1859–1939) — лікар, психолог і сексопатолог, мав тісні зв'язки з іншими соціальними реформаторами — Бернардом Шоу і Кейнсом. Гарольд Ласкі (1893–1950) — економіст, визначний діяч Лейбористської партії. Сідней і Беатріс Вебби — чоловік і дружина, економісти, одні із засновників Фабіанського товариства — соціалістичного руху за реформування капіталістичного ладу нереволюційним шляхом.

Соціалісти з їхньою вірою у планування, націоналізацію та переконаністю у правах уряду втручатися в приватне життя людей були найбільш схильними до євгенічних ідей. Серед друзів Пірсона у Фабіанському товаристві тема євгеніки була найпопулярнішою, саме на ній базувалися їхні уявлення про соціалізм. На євгеніку дивилися як на передову філософію, що обґрунтовує чимраз зростаючу роль держави в житті суспільства.

Дуже скоро представники обох правлячих партій Великої Британії, консервативної та лейбористської, перетворилися на палких прихильників євгеніки. У 1912 році в Лондоні відбулася Перша міжнародна конференція євгеністів за головування екс-прем'єр-міністра Артура Болфура (Arthur Balfour), а серед віце-президентів, які спонсорували це дійство, був міністр внутрішніх справ Вінстон Черчилль. У 1911 році дискусійне товариство Оксфордського університету (Oxford Union) схвалило основоположні принципи євгеніки з перевагою два до одного. Як зазначив Черчилль, «люди усвідомили, що інтенсивне розмноження слабоумних є загрозою для нації».

Знайшлися люди, які виступали проти домінуючих поглядів у суспільстві. Кілька інтелектуалів поставилися підозріло до ідей

євгеніки. Серед них Гілер Беллок (Hilaire Belloc) і Г. К. Честертон (G. K. Chesterton), яким належить вислів: «Євгеністи знайшли спосіб поєднати одне з одним кам'яне серце і розм'якшений мозок». Та, поза сумнівом, здебільшого британці були на боці прийняття законів дотримання генетичної чистоти.

В історії Великої Британії було два моменти, коли країна була найбільш близькою до прийняття таких законів: у 1913 і 1934 роках. У першому випадку закони не пройшли завдяки твердій позиції кількох опонентів, які не побоялися виступити всупереч громадській думці. У 1904 році уряд створив Королівську комісію під головуванням графа Реднора (Earl of Radnor) для «контролю над душевнохворими». У звіті за 1908 рік окремо позначалося успадкування психічних захворювань. Тож не дивно, що в складі комісії було багато прихильників євгеніки. Як нещодавно переконливо показав у своїй дисертації Джеррі Андерсон (Gerry Anderson), з цієї хвилини уряд Великої Британії опинився під потужним тиском лобістів євгенічного товариства, які вимагали від чиновників реальних дій (Anderson G. 1994. *The politics of the mental deficiency act*. M.Phil dissertation, University of Cambridge). До міністерства внутрішніх справ було спрямовано сотні резолюцій від муніципальних рад і освітніх комітетів з усієї країни, які вимагали прийняти закон, що забороняв би народження розумово відсталих дітей. Нове євгенічне освітнє товариство бомбардувало своїми запитами членів парламенту і домоглося зустрічі з міністром внутрішніх справ Великої Британії для обговорення цього питання.

Протягом якогось часу це ні до чого не призводило. Міністр внутрішніх справ Герберт Гледстоун (Herbert Gladstone) підозріло ставився до ідей євгеніки. Однак ситуація змінилася, коли його замінив на посаді в 1910 році Вінстон Черчилль. Євгеністи нарешті отримали в уряді свого палкого прихильника. Ще в 1909 році Черчилль поширив в уряді промову Альфреда Тредгольда (Alfred Tredgold) на підтримку євгеніки. Щойно заступивши на посаду міністра внутрішніх справ у 1910 році, Черчилль одразу ж надіслав

прем'єр-міністру Великої Британії Герберту Асквіту (Herbert Asquith) доповідну записку із пропозицією якомога швидше ухвалити відповідні закони. «Гадаю, що варто було б ще цього року перекрити і запечатати джерело, з якого безумство черпає свої сили, — писав він. — Прокляття пацієнтів психлікарень має померти разом з ними». Останні сумніви стосовно того, що саме мав на увазі Черчилль, розвіюють свідчення Вільфріда Скевена Бланта (Wilfrid Scawen Blunt), який писав про те, що Черчилль особисто захищав лікарів, які здійснювали стерилізацію розумово відсталих людей за допомогою хірургічного втручання чи рентгенівського опромінення.

Конституційна криза 1910–1911 років і перехід Черчилля в Адміралтейство завадили йому висунути закон на обговорення. Однак у 1912 році навколо законодавства зчинився новий галас уже в кабінеті Торі, і рядовий член парламенту Герсхом Стюарт (Gershom Stewart) висунув свій проект закону. Новий держсекретар Реджинальд Маккенна (Reginald McKenna), дуже того не бажаючи, змушений був поставити на обговорення проект закону, відомого як «Mental Deficiency Bill» (Закон про розумово неповноцінних). Закон мав заборонити відтворення потомства людьми з розумовими вадами і передбачав кримінальне переслідування тих, хто одружувався з божевільними. Хоча в тексті закону нічого не говорилося про примусову стерилізацію, непрямо така можливість передбачалася як захід, до якого держава може вдатися задля реалізації закону.

За те, що закон не пройшов, ми маємо подякувати одній людині, що очолила опозицію, — радикальному борцю за свободу совісті та права людини, парламентарію Джозая Веджвуду (Josiah Wedgwood). Він був нащадком відомої родини промисловців, родовід якої тісно переплітався з родоводом Дарвінів. Дідусь Чарльза Дарвіна, тесть і свояк носили ім'я Джозая Веджвуд. Парламентарій Джозая Веджвуд мав професію суднобудівника. Він був обраний до парламенту в 1906 році у складі ліберальної партії,

проте пізніше приєднався до лейбористської партії та завершив свою кар'єру в 1942 році в Палаті лордів. (Син Дарвіна Леонард очолював тоді Євгенічне товариство Великої Британії.)

Веджвуд був затятим противником євгеніки. Він говорив, що Євгенічне товариство «намагається розплоджувати робітничий клас, як худобу», і стверджував, що закони спадковості «не є аж такими зрозумілими, щоб їх можна було покласти в основу будь-якої доктрини, а тим паче щоб на них спиралося правосуддя». Та насамперед Веджвуд виступав проти нового закону через те, що він порушував права людини. Він був обурений тим, що закон давав право чиновникам і поліцейським силоміць забирати дітей із сім'ї лише на підставі заяви сусідів, що члени цієї родини «недостатньо розумні». До Веджвуда невдовзі приєдналися інші захисники прав людини з кабінету Торі, як-от лорд Роберт Сесіл (Robert Cecil). Вони дотримувалися такого принципу: «Людина понад державою».

Пункт із тексту закону, в якому йшлося про те, що «задля забезпечення інтересів суспільства їх [слабоумних] треба позбавити змоги залишати по собі потомство», доводив Веджвуда до сказу. Він не приховував обурення: «Замість захисту демократії та прав людини від посягань держави, на що можна було очікувати від уряду лібералів, ми мусимо вислуховувати такі паскудства».

Протидія Веджвуда була такою ефективною, що уряд відхилив закон, який був знову представлений через рік уже з абсолютно розмитим формулюванням. У ньому вже «не було жодних посилань на ідеологічні постулати євгеніки» (слова Маккенна), а образливі положення стосовно регулювання сім'ї державою та заборони мати дітей були вилучені. Веджвуд був проти закону і в новій редакції, тож упродовж двох діб, підживлюючись лише плитками шоколаду, не давав прийняти закон, запропонувавши більш як 200 поправок. Та коли кількість його прихильників скоротилася до чотирьох парламентаріїв, Веджвуд змушений був здатися, і закон було прийнято.

Веджвуд, певно, вважав, що він програв. Примусове взяття на облік розумово неповноцінних стало у Великій Британії звичайною практикою, що істотно обмежувало їхні права, зокрема права мати сім'ю і дітей. Насправді ж саме завдяки Веджвуду уряду Англії на довгі роки було прищеплено неприйняття методів і доктрин прибічників євгеніки. Веджвуду вдалося висвітлити основний недолік усіх євгенічних проектів. Річ навіть не в тім, що всі ці проекти ґрунтувалися на псевдонаукових домислах і від початку були неефективними. Головна проблема полягала в їхній деспотичності та середньовічній жорстокості, бо всі ці проекти передбачають грубе втручання держави у справи людини та сім'ї.

На початку 1930-х років економічна депресія спричинила стрімке зростання безробіття. Економічні проблеми відродили до життя вже було покійні доктрини євгеніки. Кількість членів Євгенічного товариства Великої Британії досягла рекордної цифри, позаяк багато людей, і це було повним абсурдом, вбачали причину економічної кризи в расовому виродженні (що відповідало прогнозам теоретиків євгеніки). Саме в ці роки багато країн прийняли євгенічні закони. Наприклад, у 1934 році закони про примусову стерилізацію набули чинності в Швеції і Німеччині.

У Великій Британії уряд так само зазнавав щораз більшого тиску. Неабиякий вплив мав звіт урядового комітету, так звана доповідь Вуда (Wood report), у якій ішлося про зростання кількості психічних захворювань в Англії через високу народжуваність серед розумово відсталих людей. (Цьому комітету належить ретельна класифікація людей із психічними вадами на дебілів, слабоумних і розумово відсталих.) Однак лобісти Євгенічного товариства в уряді зазнали невдачі. Проект закону, запропонований депутатом від лейбористської партії, був заблокований в Палаті громад. Тоді євгеністи змінили тактику, зосередивши увагу на громадських організаціях. Департаменту охорони здоров'я наполегливо пропонувалося організувати комітет під керівництвом

сера Лауренса Брока (Laurence Brock) для розгляду справ зі стерилізації розумово неповноцінних людей.

Члени комітету Брока попри свою бюрократичну сутність відзначалися невластивим чиновникам фанатизмом. За свідченнями сучасних істориків, «члени комітету навіть не намагалися всебічно і виважено розглядати справи і долі окремих людей». Теорія про спадкове передавання психічних захворювань розглядалася як аксіома. Всі суперечливі дані ігнорувалися, а нікчемні свідчення на користь теорії виставлялися як переконливі докази. Інший ідеологічний стовп євгеніки — колосальна народжуваність серед розумово відсталих і асоціальних елементів суспільства — також бралася на віру без будь-якого глибокого наукового аналізу. Комітету довелося відмовитись від примусової стерилізації лише під тиском гострої критики з боку журналістів і громадських організацій. Щоб створити видимість добровільності, душевнохворим пропонували дати під розписку згоду на проведення операції. Справжній стан речей розкривається в опублікованих рекомендаціях практикуючим лікарям: «У багатьох випадках згоди на стерилізацію від душевнохворих вдавалося домогтися вмовляннями і виплатою їм грошової компенсації» (Wells H. G. et al. 1931. *The science of life*. Cassell, London).

Звіт Брока, зовні оформлений як судження експертів, був чистісінькою пропагандою. Це була перша обкатка технологій «наукового» піару зі створення в суспільстві штучної кризи, для вирішення якої потім можна вимагати від уряду грошей і потрібних політичних рішень. В подальшому чиновники від науки ще не раз вдаватимуться до таких методів, наприклад щоб роздути проблему глобального потепління (Lindzen R. 1996. *Science and politics: global warming and eugenics*. In: Hahn R. W. (ed.), *Risks, costs and lives saved*, p. 85–103. Oxford University Press, Oxford).

Звіт готувався як підґрунтя для прийняття закону про примусову стерилізацію, та йому не судилося побачити світ. Цього разу на заваді закону стали не так окремі критично налаштовані

особистості, зокрема Веджвуд, як загальне змінення ставлення до проблеми в науковому середовищі та в суспільстві. Багато хто з палких прихильників євгеніки змінили свої погляди після отримання нових даних про те, що вплив генів на розвиток людини не такий прямолінійний, як вважали раніше. Були опубліковані нові дослідження соціобіологів і психологів про вплив суспільства на людину, зокрема роботи Маргарет Мід (Margaret Mead). Лейбористи тепер стали непримиренними противниками євгеніки, розгледівши в ній форму класової боротьби між буржуазією та робітниками. З іншого боку, на євгеніку наклала анафему католицька церква (King D., Hansen R. 1999. Experts at work: state autonomy, social learning and eugenic sterilisation in 1930s Britain. *British Journal of Political Science* 29: 77–107).

У другій половині 1930-х років почали просотуватися відомості з Німеччини про те, що на практиці означають закони про примусову стерилізацію. (У Німеччині цей закон набув чинності у 1934 році.) З боку комітету Брока було б нерозумним вихваляти нацистські закони. З усією очевидністю виявився протилюдяний характер доктрин євгеніки, які нацисти застосовували як інструмент цькування невгодних (Searle G. R. 1979. Eugenics and politics in Britain in the 1930s. *Annals of Political Science* 36: 159–169).

Розмірковуючи про євгеніку, я дійшов висновку, що все найгірше в цій історії пов'язане не з наукою, а з політикою. Євгеніка збанкрутувала, як і багато інших соціальних проектів, у яких інтереси суспільства беруть гору над правом людини. Це гуманітарна, а не наукова проблема. Цілком імовірно, що вивести породу «гарних» людей можна за допомогою тих самих прийомів, які люди використовували для виведення порід собак. Напевно методами регулювання сім'ї та примусовою стерилізацією можна було б скоротити рівень психічних захворювань у суспільстві і зміцнити здоров'я нації. Однак це потребувало б так багато років грубого насильства над людською особистістю, що зрештою людство втратило б ті якості, які відрізняють нас від тварин. Карл Пірсон

якось сказав Веджвуду таке: «Морально те, що корисно суспільству, і немає більше жодних інших визначень моралі крім цього». Ця жахлива фраза може бути епітафією на надгробку євгеніки.

Та чи померла євгеніка? Читаючи повідомлення в газетах про гени інтелекту, про стовбурові клітини і генну терапію, про пренатальну діагностику та інші методи генетичного аналізу, ми розуміємо, що євгеніка жива. Твердження Гальтона про те, що більша частина людської природи успадковується генетично, набуває щораз більше нових підтверджень у результатах сучасних досліджень. (І все ж, як вже згадувалося в розділі 6, поведінку та інтелект людини не можна звести лише до впливу генів.) Майже всі методи генетичного скринінгу дають змогу батькам добирати дітей до їхнього народження за наявністю або відсутністю певних генів. Філософ Філіп Кітчер (Philip Kitcher) назвав методи генетичного скринінгу *пасивною євгенікою*: «Невдовзі кожен із нас зможе стати суддею, щоб за допомогою генетичних тестів привести у цей світ дитину з такими генами, які ми визнали корисними» (Kitcher P. 1996. *The lives to come*. Simon and Shuster, New York).

Таку пасивну євгеніку можна спостерігати щодня в лікарнях в усьому світі, а її жертвами найчастіше стають ембріони із зайвою хромосомою 21. Якби не пренатальна діагностика, вони народилися б із синдромом Дауна. А народившись, вони б прожили коротке життя, проте завдяки своїй добрій вдачі могли б почуватися цілком щасливими на радість батькам, братам і сестрам. З іншого боку, не можна ставити знак рівності між убивством людини і запобіганням народженню небажаної дитини на стадії нечутливого ембріона. Ми наближаємося до невпинних дебатів щодо законності абортів, щодо права жінки перервати вагітність і щодо права держави чинити вплив на прийняття цього рішення. Давня суперечка, яка ні до чого не призводить. Нові генетичні тести дають батькам зайві приводи, щоб зважитися на аборт. Невдовзі методи тестування досягнуть такого рівня, що стане можливим не лише пренатально діагностувати генетичні захворювання, а й

за бажанням батьків добирати ембріони з певними здібностями. Збереження хлопчиків і позбавлення вагітних від ембріонів жіночої статі вже стало практикою в Індії та Китаї, через що в майбутньому можуть виникнути серйозні демографічні проблеми.

Та чи варто тішитися з того, що людство вирвалося з пут євгеніки на державному рівні, щоб потрапити в її тенета на рівні обивательському? Втім, на рішення сімей як і раніше чинять вплив численні державні інститути і приватні компанії: лікарі, компанії медичного страхування і суспільство загалом. Відомо чимало прикладів, як у 70-х роках минулого століття лікарі переконували жінок погодитися на стерилізацію, бо вони нібито були носіями небезпечних генів. З іншого боку, якщо заборонити всі генетичні тестування, щоб уникнути зловживань, то ми позбавимося потужних інструментів ранньої діагностики і здамося на ласку долі. Обидві крайнощі однаково шкідливі — як заборона генетичного тестування, так і примусове застосування цих методів. Рішення щодо того, проводити чи не проводити тестування, має приймати сам пацієнт, а не чиновник. Кітчер дотримувався тої самої думки: «Рішення щодо проведення того чи іншого тесту має приймати кожен сам для себе». Те саме говорив і Джеймс Вотсон: «До вирішення цих питань не можна допускати людей, які думають, що знають щось краще за інших... Майбутнє генетичного тестування має визначатися запитами пацієнтів, а не рішеннями чиновників» (цитата з інтерв'ю для *Sunday Telegraph*, 8 лютого 1997 року).

І хоч суперечки ще й досі точаться, а деякі вчені побоюються, що втручання людей в селекцію генів призведе до генетичного виродження людства (Lynn R. 1996. *Dysgenics: genetic deterioration in modern populations*. Praeger, Westport, Connecticut), більшість із них таки погоджуються з тим, що здоров'я конкретних людей є важливішим за гіпотетичні проблеми суспільства. Є суттєва відмінність між індивідуальною і державною євгенікою. Генетична діагностика дає змогу окремим людям самостійно вирішувати відповідно до своїх уявлень, що для них є прийнятним і що неприйнятним,

тоді як державна євгеніка передбачала націоналізацію цих рішень не на благо людям, а на благо всьому суспільству відповідно до уявлень про це благо у невеличкої купки можновладців. Ця відмінність часто не береться до уваги під час суперечок про те, що «ми» можемо дозволити, а що маємо заборонити із методів сучасної генетики. Хто такі ці «ми»? Ми — це кожен із нас окремо чи це «кращі» наші представники в уряді, які переймаються абстрактними інтересами держави і нації?

Розгляньмо два приклади вияву євгеніки в наші дні. У США існує Комітет запобігання генетичним захворюванням євреїв (the Committee for the Prevention of Jewish Genetic Disease), однією із функцій якого є контроль за результатами генетичних аналізів у школярів. Комітет може рекомендувати молодятам не брати шлюб, якщо в обох партнерів у геномі є однакові дефектні гени. Хоча на молодих чиниться тиск з боку суспільства, і ця практика часто критикувалася як вияв євгеніки, люди можуть не дослухатися до рекомендацій комітету і вирішувати самостійно. Жодних примусових заходів з боку комітету не передбачається.

Інший приклад — Китай, де і тепер діють закони про примусові аборти і стерилізацію за рішенням лікарів. Міністр охорони здоров'я Чен Мінгджанг (Chen Mingzhang) якось поскаржився, що забагато проблемних дітей народжуються «в етнічних меншин у прикордонних і в бідних районах». Закони про материнство і захист здоров'я новонароджених, прийняті в 1994 році, передбачають проведення обов'язкового генетичного тестування в пологових будинках з наданням права лікарям, а не самим породіллям, вирішувати щодо доцільності аборту. Цікаво, що майже 90% китайських генетиків вважають такі закони справедливими, натомість у США таку думку поділяють лише 5% генетиків. Щодо абортів, то 85% вчених у США вважають, що вирішувати має сама жінка. У Китаї такої думки дотримуються лише 44% вчених. Ксін Мао (Xin Mao), який проводив подібне опитування в Китаї, прокоментував ці цифри майже словами Карла Пірсона:

«Китайська культура сильно відрізняється від західної культури. Тут панують інтереси суспільства, а не індивідуумів» (Morton N. 1998. Hippocratic or hypocritic: birthpangs of an ethical code. *Nature Genetics 18*: 18; Coghlan A. 1998. Perfect people's republic. *New Scientist*, 24 October 1998, p. 24).

Багато хто із сучасних публіцистів згадують євгеніку як приклад того, якої шкоди можуть завдати неконтрольовані дослідження, насамперед у сфері генетики. На мою думку, євгеніка є прикладом того, якої шкоди можуть завдати непідзвітні державні чиновники.

Хромосома 22

СВОБОДА ВИБОРУ

За кілька місяців до початку нового тисячоліття, коли робота над цією книжкою вже добігала кінця, надійшла радісна звістка. В інституті Сенгера (Wellcome Trust Sanger Institute), розташованому поблизу Кембриджа — провідній лабораторії проекту «Геном людини», — була повністю розшифрована хромосома 22. Усі 15,5 мільйона «слів» (чи близько того, реальна довжина хромосоми може бути неоднаковою в різних людей, це залежить від кількості повторів мінісателітів) 22-го розділу геному людини були визначені й перетворені на текст завдовжки 47 мільйонів знаків, поданих чотирма латинськими літерами — A, C, G і T.

На кінці довгого плеча хромосоми 22 лежить величезний і складно влаштований ген надзвичайної ваги, що має назву *HFW*. Ген представлений чотирнадцятьма екзонами, які разом складаються в рядок із 6000 знаків. Текст зазнає суттєвого редагування після транскрипції внаслідок складного процесу сплайсингу РНК. В результаті утворюється складний білок, який синтезується в точно визначеній ділянці передлобової частки головного мозку. Значення білка, якщо узагальнити і не вдаватися в деталі, полягає в тому, щоб наділити нас свободою вибору. Без білка *HFW* ми б перетворилися на безвольні рослини.

Попередній абзац був науковою фантастикою. На хромосомі 22 немає ніякого гена *HFW*, як, власне, і на інших хромосомах. Описуючи ось уже 22 розділи поспіль наукові факти, мені захотілося трохи розважитися і дати волю фантазії.

Та що ми маємо на увазі під словом «я»? Хто той «я», що вирішив додати у книжку трохи відсебеньок, скорившись зненацька внутрішньому пориву? Людина — це біологічна істота, зібрана докупи генами. Гени визначили форму мого тіла, кількість пальців на руці та кількість зубів у роті. Гени визначили мою здібність до іноземних мов і ще половину моїх інтелектуальних здібностей. Коли я запам'ятовую щось, за цим так само стоїть ген *CREB*, який запускає каскад реакцій збереження інформації в мозку. Гени створили мій мозок і делегували йому низку функцій з управління організмом у відповідь на стимули з навколишнього середовища. Гени так само забезпечили мене відчуттям свободи вибору і прийняття таких рішень, які я вважатиму правильними. Немає жодних очевидних обмежень, які не дали б мені змоги зробити те, що я захочу, чи забороняли б щось. Я можу сісти в машину і просто зараз поїхати в Единбург лише тому, що я цього хочу, або додати в книжку ще пару абзаців своїх фантазій. Я вільний елемент Всесвіту, наділений свободою вибору.

Звідки береться ця свобода вибору? Її витоком не можуть бути гени, бо тоді це була б не свобода, а диктатура. Багато вчених сходяться на тому, що свобода вибору є продуктом суспільних стосунків і культури. В такому разі свобода вибору належить до тієї частини нашого буття, на яку не поширюється вплив генів. Звільнившись з-під тиранії генетичного детермінізму, ми здобули приз — свободу вибору.

Більшість соціобіологів поділилися на два табори: хтось вірить у генетичний детермінізм поведінкових реакцій людини, а хтось — у свободу волі. Цікаво, що ті самі люди, які заперечують генетичний детермінізм, легко пристають до ідеї детермінізму іншого типу — впливу сім'ї та суспільства. Здається дивним, що вчені, які захищають людську гідність від тиранії генів, не вбачають нічого образливого для себе в тиранії суспільства і навколишнього середовища. Якось мене розкритикували у пресі за висловлювання (якого не робив) про те, що поведінка людини

повністю визначається генами. Мій опонент навів приклад впливу на характер соціальних чинників: відомо, що люди, які жорстоко поводяться з дітьми, зазвичай мали власний досвід насильства в дитинстві, з чого було зроблено висновок, що пережите в дитинстві насильство і є тим чинником, який перетворює людей на сімейних тиранів, і гени тут ні до чого. Автор був обурений ідеєю, що наша поведінка може контролюватися якимись бездушними генами. Йому навіть на думку не спало, що він наводить приклад аж ніяк не менш безсердечного детермінізму й упередженого ставлення, відповідно до якого люди, що страждали в дитинстві, обов'язково мають стати жорстокими сімейними тиранами. Чим соціальний детермінізм кращий за генетичний?

Було б украй неправильно думати про генетичну спадковість як про фаталізм і протиставляти їй вплив навколишнього середовища на людину як джерело свободи. Найсуттєвіший вплив на характер справляють події в утробі, на які ми жодним чином не можемо впливати чи якось правити ними. Водночас, як уже зазначалося в розділі 6, багато генів інтелекту визначають не здібності, а цікавість. Власників цих генів вирізняє бажання вчитися. Того ж самого від своїх учнів може домогтися талановитий учитель. Природа більш гнучка, ніж доктрини, вибудовані вченими.

Олдос Гакслі (Aldous Huxley) у своїй книжці «Прекрасний новий світ» (*Brave New Word*), яку він писав у 1920-і роки, роки розгулу євгеніки, зображує жахливий світ людей, одягнених в уніформу і позбавлених будь-якої індивідуальності. Кожна людина покірливо і з готовністю займає свою комірку в жорстко поділеному на касти суспільстві, слухняно виконує визначене наперед завдання і радіє прописаному дозвіллю. Вся ця дистопія була створена тоталітарною владою і прогресивними вченими, що йшли рука в руку.

Читаючи книжку, раптом починаєш усвідомлювати, що євгеніки в ній як такої немає. Касти суспільства не були виведені генетично. У автора поділ людей на касти досягався спершу зміненням

хімічного складу середовища в реакторі, який становив собою штучну матку, а тоді промиванням мізків і розвитком умовних рефлексів за Павловим і застосуванням транквілізаторів. Тобто, задля створення дистопії автор відсторонив природу і повністю замінив її соціумом з витонченими методами виховання. Це було соціальним страхіттям, а не генетичним. Доля кожної людини визначалася суспільством, а не генами. Олдос Гакслі талановито показав усі жахи соціального детермінізму. Складно сказати, що було жахливішим — євгенічні досліди з виведення чистої арійської раси у фашистській Німеччині чи виведення радянської людини в СРСР методами соціального насильства. Обидва екстремізми були однаково моторошними.

На щастя, людство напрочуд витривале до будь-якого промивання мізків. Що суворішими є заборони, то солодшим стає заборонений плід для людини. Генетично в людині закладено скептичне ставлення до влади, передусім за молодих літ, що захищає наше вроджене єство від впливу державної пропаганди і напучень педагогів так само, як і від сімейної тиранії жорстоких батьків. До речі, повернімося до прикладу того, як сімейні тирани виростають із дітей, які зазнавали насильства в дитинстві. Таке справді трапляється, але що тут має зверхність — соціальний чинник чи успадкування генів, що спричиняють жорстокість? Останні дослідження цього питання не залишили місця соціальному впливу. З'ясувалося, що в родинах, де є названі діти, або в тих випадках, коли жорстокість виявляється від вітчима чи мачухи, діти переймають жорстокість відповідно до моделі випадкового розподілу (Rich Harris J. 1998. *The nurture assumption. Bloomsbury*, London).

Те саме стосується всіх інших класичних прикладів впливу соціуму на людину. Приміром, кримінальне середовище породжує злочинців; матері-одиначки налаштовують дочок на розлучення; асоціальна поведінка батьків призводить до конфліктності дітей; гладкі батьки обгодовують своїх нащадків тощо. Всі ці приклади були темами багатьох дисертацій і потрапили до підручників

із психології та соціології. Кілька років тому Джудіт Річ Гарріс (Judith Rich Harris) вирішила ще раз перевірити ці дані. З'ясувалося, що в численних дослідженнях соціологів питання успадкування всіх цих ознак взагалі не розглядалося. Виявлений взаємозв'язок одразу ж брався на віру і ставав доказом впливу соціальних чинників на розвиток особистості, хоча дослідження у царині генетики поведінки і спостереження за близнюками переконливо доводили, що, наприклад, сімейна незлагідність і схильність до розлучень наполовину визначається генетично. Решту 50% випадків можна пов'язати з чинниками індивідуального життя, тоді як події, що повпливали на обох близнюків у дитинстві, практично ніяк не позначаються на їхньому майбутньому сімейному житті (Rich Harris J. 1998. *The nurture assumption*. Bloomsbury, London). Інакше кажучи, випадки розлучень у кількох поколіннях сім'ї слід пояснювати не поганим прикладом або вихованням, а генетично закладеною незлагідністю. Спостереження за названими дітьми у Данії показали, що схильність до правопорушень кореляційно пов'язана зі злочинністю біологічних батьків, натомість кримінальні вчинки нових батьків дуже мало впливали на майбутнє життя підлітків. І навіть у цьому випадку негативний вплив можна пояснити не так поганим прикладом названих батьків, як криміногенним середовищем проживання усієї родини.

Насправді діти значно більше впливають своєю поведінкою на батьків, аніж батьки здатні змінити вроджені нахили своїх чад вихованням. У розділі 8, присвяченому статевим хромосомам, я вже наводив приклад хибної думки, нібито в сім'ях із відстороненим від виховання дітей батьком та надміру турботливою матір'ю частіше з'являються сини з нетрадиційною статевою орієнтацією. Найпевніше, все відбувається навпаки. Фемінізація сина робить батька відстороненим, а стривожена мати намагається компенсувати це підвищеною турботою про сина. Та сама помилка криється у твердженні, що діти-аутисти частіше з'являються у черствих і байдужих матерів. Насправді мати, яка впродовж років тяжко

і безуспішно намагається достукатися до душі своєї дитини, зрештою, зневірившись, припиняє ці спроби.

Гарріс систематично руйнувала догми, покладені в основу соціології та психології XX століття, про те, що формування особистості та культури дітей відбувається лише під впливом батьків і суспільства. У психології Зиґмунда Фрейда, теорії розвитку поведінки Джона Вотсона і антропології Маргарет Мід про виховний детермінізм кажуть як про доконаний факт, який насправді ніколи не перевірявся. Лише останнім часом спостереження за близнюками, за дітьми іммігрантів і названими дітьми з усією очевидністю показали, що на розвиток характеру передусім впливають спадковість і однолітки, а вже потім — батьки (Rich Harris J. 1998. *The nurture assumption*. Bloomsbury, London).

У 1970-х роках після виходу книжки Е. О. Вілсона (E. O. Wilson) «Соціобіологія» ідея генетичного успадкування характеру опинилася під шквалом критики. З-поміж основних опонентів були колеги Вілсона по Гарварду Річард Левонтін і Стівен Джей Гулд (Stephen Jey Gould). Їхнє улюблене гасло, яке стало назвою книжки Левонтіна, звучало безкомпромісно: «Це не в наших генах!» Тоді ще не було переконливих доказів на користь жодної із теорій, та вже через 25 років інтенсивних досліджень у царині генетики поведінки ми можемо впевнено сказати, що гени справді чинять істотний вплив на характер, культуру і поведінку людини.

Варто розуміти, що виявлений вплив генів на розвиток особистості не заперечує впливу на людину навколишнього середовища. Такий вплив є величезним, і він перевершує вплив генів, хоча безпосередній вплив з боку батьків становить лише невелику його частину. Та навіть ця невелика частина є надзвичайно важливою. Щоб переконатися в цьому, достатньо згадати гірку долю дітей, які залишилися без батьків. Адже щаслива сімейна атмосфера, яку формують батьки, надзвичайно важлива для нормального розвитку особистості. Та що дорослішою стає дитина, то більшою мірою в ній виявляються риси, закладені від народження, а не

набуті в процесі виховання. Річ Гарріс з'ясувала, що всі ми розмежовуємо громадську і приватну сфери нашого життя, до того ж уроки, отримані в одній із цих сфер, дуже мало впливають на іншу сферу. Ми вміло використовуємо життєвий досвід з тієї чи іншої сфери, навіть не помічаючи цього роздвоєння особистості. В еміграції діти легко сприймають мову і акцент своїх однолітків, проте не своїх батьків. Особливості стосунків між підлітками успадковуються молодшими дітьми від старших, тим часом як світ дорослих людей існує паралельно, хоча він складається з тих, хто ще нещодавно був дитиною. Так, скажімо, поступове стирання відмінностей між чоловіками і жінками в житті суспільства у другій половині XX століття ніяк не позначилося на тому, що надворі діти утворювали компанії, поділяючись за статевою ознакою. Кожен батько знає, що дитина переважно копіює поведінку своїх однолітків, а не батьків. Психологи і соціологи, які довгий час заперечували будь-який вплив генів на людину, вже не можуть ігнорувати ці факти (Ehreinreich B., McIntosh J. 1997. The new creationism. *Nation*, 9 June 1997).

Я не повторюватиму в цьому розділі всі доводи прихильників генетичного і соціального впливу на розвиток особистості, про що вже йшлося в розділі 6. Я хочу лише зауважити той факт, що соціальний детермінізм так само не передбачає наявності в людини свободи волі, як і генетичний детермінізм. Необхідність підпорядковувати себе вимогам і підвалинам суспільства навіть більшою мірою пригнічує особистість, аніж активність власних генів. Конфліктність і непослух підлітків виникає найчастіше не через поганий сторонній вплив, а внаслідок конфлікту між вродженими нахилами і вимогами соціуму.

Отже, заперечення впливу генів на характер не спростовує проблеми детермінізму. Якщо я сором'язливий лише через те, що щось трапилося зі мною в дитячому віці, то ці події є не менш фатальними для людини, ніж гени, які відповідають за характер. В обох випадках припускаються однієї й тієї самої

помилки — віра в абсолютність і невідворотність впливу на людину чи то генів, чи то соціальних подій. Критики генетичного детермінізму підміняють поняття вродженості поняттям фаталізму, що геть неправильно. Уявімо, що ви захворіли, але не хочете звертатися до лікаря, вважаючи, що й без нього або видужаєте самостійно, або помрете. Якщо розглядати тільки дві крайнощі, самолікування або смерть, то для лікаря тут справді не залишається місця. У цьому міркуванні не береться до уваги той факт, що звернення до лікаря і є тією важливою подією, яка може змінити протікання хвороби. Детермінізм легко застосовний для ретроспективного пояснення подій в минулому, але не для пояснення майбутнього.

Проте ще й досі генетика викликає внутрішнє напруження в людей, бо вони бачать у ній щось фатальне і неминуче. Це зовсім не так. Основною метою генетики людини є пошук засобів, здебільшого негенетичних, для усунення наслідків дефектів у генах. Хоча у цій книжці наводилися приклади мутацій, тотожних вироку, все ж є набагато більше прикладів того, як розкриття генетичних механізмів давало змогу якщо не вилікувати, то бодай покращити стан хворого з генетичним дефектом шляхом застосування терапевтичних процедур чи змін у харчуванні. Крім того, інформація про те, що деякі проблеми з освітою, як-от дислексія, є не набутими, а вродженими дефектами, не викликали відчуття приреченості у хворих, їхніх батьків та педагогів (див. розділ 6). Не було таких, хто припинив боротьбу через те, що дислексія є вродженим пороком. Навпаки, саме завдяки новим знанням про справжні причини проблеми вдалося розробити принципово нові й ефективніші методи освіти. Як уже йшлося в розділі 12, психологи підтвердили, що усвідомлення пацієнтом своєї проблеми, скажімо надмірної сором'язливості, як вродженої (тобто — природної) властивості лише допомагало психотерапевту переконати людину в її нормальності та у праві бути самою собою.

Генетичний детермінізм не несе також жодної загрози політичним свободам. Протилежністю демократії є політичний волюнтаризм, а не спадковість людської вдачі. Ми плекаємо демократію, бо вона дає нам змогу реалізувати свої вроджені персональні особливості, однак, щойно зіткнувшись із життєвими труднощами, намагаємося виправдатися зумовленістю цих подій. Наведу історичний приклад: у лютому 1994 року громадянин США Стефан Моблі (Stefan Mobley) жорстоко вбив менеджера піцерії Джона Коллінза (John Collins), за що був засуджений до смертної кари. В апеляції до верховного суду про заміну смертної кари довічним ув'язненням адвокат Моблі спробував звернутися до генетики. Адвокат стверджував, що в родині Моблі було багато вбивць і злочинців, тож він убив людину не з власної волі, а, мовляв, на це його штовхнула генетична схильність до вбивства. Вперше в історії було зроблено спробу використати генетичний детермінізм для виправдання вчинків винуватого.

Моблі радніший був відмовитися від подарованої природою свободи вибору і спробував скинути все на генетичну схильність. Утім, так роблять усі злочинці, намагаючись удавати із себе перед судом душевнохворих. Так само вчиняє ревнивий чоловік, заявляючи, що вбив зрадливу дружину в стані афекту, не усвідомлюючи, що робить. Тим самим намагаються виправдати свою невірність зрадливий чоловік або дружина. Так само й мати намагається виправдати свою дитину, пояснюючи все впливом поганої компанії, і ми з вами легко погоджуємося з тим, що в наших особистих невдачах винні батьки з їхнім неправильним вихованням. Точнісінько так само політики намагаються пояснити злочинність у суспільстві поганим спадком минулого, а економісти у кризах звинувачують вроджене панікерство споживачів. Так само біографи у своїх працях намагаються знайти коріння негідних вчинків своїх героїв у подіях дитинства. І абсолютно так само поводяться всі ті, хто намагається розгледіти свою долю в гороскопах. У всіх перелічених випадках люди намагаються втекти від проблеми,

сховавшись за детермінізмом. Вочевидь, саме цим прагненням уникнути відповідальності можна пояснити таке велике поширення вчень про чинники, як генетичні, так і соціальні, які наперед визначають долю людини поза її волею (Reznek L. 1997. *Evil or ill? Justifying the insanity defence*. Routledge, London).

Цілковита відповідальність людини за свої вчинки — невідкладна умова існування правосуддя. Проте це така сама фікція, як і припущення щодо зумовленості вчинків людини. Людина сама вирішує, як діяти в конкретній ситуації, однак кожен робить свій вибір відповідно до властивостей характеру, які зі свого боку визначаються генетичними і соціальними чинниками. Це протиріччя відоме як дилема Юма, названа так на ім'я Девіда Юма (David Hume), який окреслив її, але так і не зміг вирішити: «Якщо наші вчинки закономірно зумовлені, то ми не відповідаємо за них; якщо ж наші вчинки випадкові, то ми так само не можемо за них відповідати». Здоровий глузд підказує нам, що обидва припущення хибні.

Християнський світ вирішує цю дилему вже впродовж двох тисячоліть, хоча в Біблії це питання порушувалося ще раніше. Здавалося б, що Бог, за визначенням, заперечує свободу вибору, бо все у світі чиниться з його волі. Але без свободи вибору втрачає рацію поняття гріха і персональної відповідальності людини за свої вчинки. Тому в релігії свобода волі присутня і розглядається як дар Божий людині, щоб людина могла зробити свій вибір між чеснотою і гріхом.

До речі, щодо віри. Деякі біологи-еволюціоністи висловлюють припущення про те, що віра в Бога — це вияв одного з основних універсальних інстинктів людини. Навіть було знайдено групу генів, яка нібито мала зв'язок із силою віри. (Ба більше, у скроневих ділянках мозку вчені виявили нервові вузли, розмір і активність яких безпосередньо впливають на силу релігійних вірувань людини, а фанатична віра часто йде пліч-о-пліч з епілепсією, осередок якої знаходиться у скроневій ділянці мозку.) Релігійний інстинкт

може бути не чим іншим, як побічним продуктом ще глибшої інстинктивної віри в те, що у природі нічого не відбувається саме по собі, навіть удар блискавки. Ця віра розвивалася разом зі свідомістю людини і її уявленнями про себе. Якщо з гори зірвався камінь і мало не прибив людину, то мозку набагато легше визнати, що хтось невідомий намагався вбити її, ніж уявити собі, що життя могло обірватися через безглузду випадковість. Навіть нашу мову побудовано за принципом антропоморфізму навколишнього середовища. Я розповідав вам, що гени делегували свої повноваження мозку. Насправді нічого такого вони не робили і робити не могли. Так вже сталося, а потім закріпилося еволюційно.

Е. О. Вілсон (E. O. Wilson) у своїй книжці «Збіг обставин» (*Consilience*) доходить думки, що наша мораль є закодованим виявом наших вроджених інстинктів. Згідно з його уявленнями моральність зумовлена вродженими інстинктами. «Правильне те, що природне», — зауважує він. Це призводить до парадоксального висновку: якщо віра в Бога природна, то вона правильна, незалежно від того, є Бог чи його немає. Утім, сам Вілсон порушив власний принцип інстинктивної обумовленості людської моралі та з побожної людини в молодому віці перетворився на агностика. Навіть людина, яка вірить у детермінізм, легко може уникнути детермінізму у своєму житті, коли їй це буде зручно. Як же пояснити цей парадокс? Якщо наша поведінка не випадкова, то вона є закономірною, тобто чимось зумовленою, а відтак не є вільною. Однак щодня ми доводимо свою свободу вибору в дуже важливих і рутинних вчинках. Чарльз Дарвін описував свободу волі як хибне рішення, якого ми доходимо через нездатність проаналізувати витоки власних мотивів (Wright R. 1994. *The moral animal.* Pantheon, New York). Сучасні дарвіністи, як-от Роберт Трайверс (Robert Trivers), навіть намагалися пояснити, яким чином це хибне рішення могло виникнути в процесі еволюції. Пінкер (Pinker) називав свободу волі «ідеалізацією людського буття, без якого стає неможливою гра в етику». Письменниця Рита Картер (Rita

Carter) назвала свободу вибору ілюзорним побічним продуктом мислення. Філософ Тоні Інгрем (Tony Ingram) говорив, що свобода волі — це щось, що ми бачимо в інших по відношенню до себе, від небажання двигуна човна заводитися до непослуху наших дітей, які мають наші ж гени.

Здається, ми майже впритул підступили до розв'язання парадоксу свободи вибору і детермінізму поведінки людини. Згадайте, коли йшлося про хромосому 10, реакцію організму на стрес було описано як реалізацію генів у відповідь на певні сигнали з навколишнього середовища. Гени можуть впливати на поведінку, проте, обираючи ту чи іншу поведінку, людина впливає на свої гени. Ланцюг подій зімкнувся. У системах з циклічним взаємозв'язком звичайний ланцюжок взаємопов'язаних подій може призвести до непередбаченого результату.

Видатний французький математик і послідовник Ньютона П'єр-Симон де Лаплас (Pierre-Simon de LaPlace) сказав якось, що якби йому були відомі розташування і швидкість усіх молекул у Всесвіті, то він мав би змогу передбачати майбутнє. Лаплас хоча й підозрював, що майбутнє так чи так буде утаєне від нього, не міг зрозуміти, чому це відбувається. Можна було б припустити, що відповідь варто пошукати на субатомному рівні квантової механіки, де властивості й відносини частинок ймовірнісні і світ не нагадує систему ньютонівських більярдних кульок. Однак така відповідь нас не влаштовує, адже ми живемо не в субатомному світі, а у світі ньютонівської механіки. Не хочеться думати, що наша воля якимось чином може бути пов'язана з принципами невизначеності Гейзенберга. Моє рішення написати цей розділ аж ніяк не нагадувало гру в кості. Та й загалом, вільний вибір дуже мало схожий на випадковість. Навпаки, це було закономірним рішенням, до якого ми дійшли, спираючись на конкретні факти (Silver B. 1 998. *The ascent of science*. Oxford University Press, Oxford).

Лаплас дістав би відповідь на своє запитання, якби був обізнаний з теорією хаосу. На відміну від квантової фізики ця теорія

ґрунтується не на випадковості. Хаотичну систему математики визначають радше як детерміністичну, а не випадкову. І, водночас, теорія припускає, що навіть коли відомі параметри всіх елементів системи, вам не вдасться однозначно передбачити рух її розвитку через те, що елементи складним чином взаємодіють один з одним і повсякчас змінюють свої параметри. Навіть системи з незначною кількістю елементів можуть поводитися хаотично, якщо в них зреалізований принцип рефлексивності — одна подія встановлює стартові умови для цілої низки інших подій, в результаті чого одна незначна подія може мати глобальні наслідки. Прикладами хаотичних систем можуть бути динаміка змінення котирувань акцій на біржі, довготерміновий прогноз погоди і фрактальна геометрія берегової лінії. У всіх цих прикладах спільна динаміка процесу цілком прогнозована, однак ніколи не можна передбачити всіх нюансів і короткочасних подій. Ми можемо впевнено сказати, що взимку буде холодніше, ніж улітку, проте щороку люди гадають, чи випаде сніг на Різдво.

Поведінка людини так само — хаотична система. Стрес може змінити експресію певних генів, які вплинуть на поведінку людини, що зі свого боку змінить експресію цих і деяких інших генів. І так послідовно коло за колом. Отже, поведінка людини є непередбачуваною в короткотерміновій перспективі, проте чітко визначеною наперед у довший період часу. Людина може вирішити, що не їстиме цілий день. Нічого страшного не станеться, якщо один день поголодувати. Однак з високою певністю можна спрогнозувати, що впродовж тижня будь-яка випадково взята людина вживала їжу. І час вживання їжі складно передбачити, позаяк він залежить від багатьох причин: звичок (багато в дечому продиктованих генами); погоди (індивідуальний хаотичний вплив багатьох погодних чинників); подій, які відволікли людину від їжі (важливі збори, зустрічі, неприємні звістки та інші непередбачувані фактори). Накладання вроджених нахилів на зовнішні умови робить поведінку людини непередбачуваною, проте цілком зрозумілою

і наперед визначеною, якщо взяти до розгляду окремий вчинок. Десь між оцим непередбачуваним і наперед визначеним лежить свобода вибору.

Ми ніколи не позбудемося детермінізму, що якоюсь мірою наявний в усіх наших рішеннях, натомість можемо розрізнити «гарний» детермінізм, що йде від нас, від вимушеного «поганого» детермінізму, накинутого проти нашої волі. Професор Шин Шімойо (Shin Shimojo) з Каліфорнійського інституту технологій, коли я обговорював з ним це питання, запропонував провести простий експеримент. Для цього потрібно вживити в мозок людини електроди в ділянці передньої поясної звивини, де формуються команди «довільних» рухів. Подання імпульсу призведе до того, що досліджуваний здійме руку чи зробить ще якийсь порух, але йому здаватиметься, що він рухається довільно без будь-якого примусу. На запитання, навіщо досліджуваний виконав ту чи ту дію, він відповість, що так йому захотілося. (Мушу зізнатися, що я не ризикнув узяти участь у такому експерименті, тож беру на віру слова професора.) Цей експеримент аж ніяк не заперечує свободи вибору, оскільки наш вибір диктується обставинами, як у цьому прикладі — електричним імпульсом. Наш вибір є такою мірою вільним, якою мірою ми не відчуваємо чужого впливу.

Філософ А. Дж. Еєр (A. J. Ayer) визначив свободу вибору таким чином (Ayer A. J. 1954. *Philosophical essays*. Macmillan, London): «Якщо я, страждаючи на маніакальний невроз, міряю кроками кімнату всупереч своєму бажанню, або якщо я роблю це із примусу, то тоді мої вчинки не вільні. А якби я просто зараз почав ходити по кімнаті, це було б моїм вільним вибором, і те, що в мого вчинку можуть бути якісь приховані причини, жодним чином не обмежує свободи моєї волі».

Психолог Ліндон Івс (Lyndon Eaves), що вивчав близнюків, зробив такий коментар щодо цього (цитата з Wright L. 1997. *Twins: genes, environment and mystery of identity*. Weidenfeld and Nicolson, London): «Свобода — це здатність долати перешкоди

навколишнього середовища. Ця властивість виникла і розвинулася в нас внаслідок природного добору, адже вона надає очевидні адаптивні переваги... Стимули для подолання бар'єрів можуть надходити як із зовнішнього середовища, так і від наших генів».

Свобода — це стан, коли людина має змогу реалізувати свій внутрішній детермінізм, а несвобода — коли вона змушена реалізовувати детермінізм соціуму і навколишнього середовища, який довліє над особистими інтересами. Внутрішній і зовнішній детермінізм можуть мати однакову природу, важливо лише, звідки він зачинається. Наша антипатія до клонування людини здебільшого виникає через страх: раптом щось, що належить лише нам, буде використане і підкориться чужій волі. Страх перед генетичним детермінізмом також виникає через загрозу втрати контролю над власною волею. В егоїстичних генах ми вже бачимо не частину нашого організму, а щось зверхнє. Хоча насправді саме від наших генів походить свобода волі. Безумовно, це не один ген. (Як я вже зазначав, перші абзаци цього розділу про ген *HFW* були моєю фантазією.) Наша людська природа з усією її гнучкістю і волею визначається багатьма генами, тому й неможливо знайти людей із двома однаковими характерами. Всі ми унікальні, як і унікальним є геном кожної людини.

АЛФАВІТНИЙ ПОКАЖЧИК

Л

М

Н

С

Ц

Ч

Ш

Ю

Я

ЗМІСТ

Науково-популярне видання

Рідлі Метт

ГЕНОМ
Автобіографія виду у 23 главах

Головний редактор *В. Александров*
Відповідальний редактор *З. Александрова*

ТОВ «Видавнича група КМ-БУКС»
04060, Київ, вул. Олега Ольжича, 27/22, офіс 3
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 5006 від 06.11.2015
info@kmbooks.com.ua
www.kmbooks.com.ua

Замовляйте наші книжки в інтернет-магазинах:
www.kmbooks.com.ua +380 (44) 228 78 24
www.bukva.ua +380 (44) 359 0 369

З питань гуртових закупівель звертайтеся:
у Києві: +380 (44) 237 70 25
у Львові: +380 (32) 245 01 71, +380 (67) 370 77 90

Повний асортимент наших книжок представлений у книгарнях української національної мережі «Буква»
www.bukva.ua +380 (44) 237 70 24

Центральний магазин «Буква»:
м. Київ, вул. Богдана Хмельницького, 3-Б
+380 (44) 279 64 38

Формат 60x90/16.
Обл.-вид. арк. 20,8. Умов. друк. арк. 25,5.
Наклад 2000 прим. Замовлення № 18-212.

Віддруковано на ПрАТ «Білоцерківська книжкова фабрика»,
09117, м. Біла Церква, вул. Леся Курбаса, 4.

БЕСТСЕЛЕР ЗА ВЕРСІЄЮ *THE NEW YORK TIMES*

МЕТА ЦІЄЇ КНИЖКИ — стисло й водночас доступно розповісти про геном людини, акцентуючи увагу на найцікавіших фактах, що найбільш вичерпно розповідають про нашу історію. Ми з вами — щасливе покоління, адже першими розкрили книгу людського геному. Завдяки можливості зазирнути у нього ми отримали більше відомостей про свої витоки, еволюцію та природу, ніж нам про це розповіли всі попередні наукові відкриття. Сучасна генетика суттєво впливає на розвиток антропології, психології, медицини, палеонтології та багатьох інших галузей науки. Автор не стверджує, що все в людині — зовнішність, риси характеру чи, скажімо, уподобання визначається виключно генами, однак запевняє, що гени тією чи іншою мірою впливають на всі сфери нашого життя.

«Неперевершена мандрівка людським геномом... Якщо ви хочете дізнатися про біотехнологічні досягнення століття, саме ця книжка стане вам у нагоді».

— Газета The Wall Street Journal

«Захоплюючий путівник по хромосомах людини, що дозволяє побачити, як природні нахили поєднуються із навчанням і формують нову людську особистість».

— Джеймс Вотсон, американський молекулярний біолог, лауреат Нобелівської премії

ISBN 978-617-7489-67-1

9 786177 489671