**Гомо сапиенс и геном**

Кандидат биологических наук Игорь Лалаянц

**Прямохождение — плюсы и минусы**

Помню своё удивление, когда на страницах любимого журнала, в статье Б. Медникова, впервые столкнулся с прямо-таки „еретической“ мыслью не о преимуществах, а о недостатках прямохождения для всей биологии и физиологии современного человека („Наука и жизнь“ № 11, 1974 г.). Подобное мнение было необычно и противоречило всем „парадигмам“, усвоенным в школе и университете, но звучало чрезвычайно убедительно.

Прямохождение обычно рассматривается как признак антропогенеза, однако первыми на задние конечности встали птицы (из современных — пингвины). Известно, что Платон назвал человека „двуногим без перьев“. Аристотель, опровергая сие утверждение, продемонстрировал ощипанного петуха. Природа „пробовала“ поднять на задние лапы и другие свои творения, пример тому — прямоходящие кенгуру.

|  |
| --- |
| Сравнение скелетов неандертальца и современного человека. |

У человека прямохождение стало причиной сужения таза, иначе рычаговые нагрузки вели бы к перелому шейки бедра. И в результате оказалось, что у женщины окружность малого таза в среднем на 14–17 процентов меньше, чем окружность головы плода, растущего в её утробе. Решение проблемы было половинчатым и с ущербом для обеих сторон. Ребёнок рождается с несформированным черепом — все знают о двух родничках у младенцев, — да к тому же преждевременно, после чего целый год не может встать на ноги. У будущей же матери на время беременности выключается экспрессия гена женского полового гормона эстрогена. Следует помнить, что одна из основных функций половых гормонов — это укрепление костей. Выключение синтеза эстрогена ведёт к тому, что у беременных женщин начинается остеопороз (снижение плотности кости), который в пожилом возрасте может стать причиной перелома шейки бедра. Преждевременные роды вынужденно растягивают период грудного вскармливания. Это требует больших грудных желёз, что нередко оборачивается развитием рака.

Заметим в скобках, что столь же „благоприятным“ признаком, как и прямохождение, является утеря волосяного покрова. Кожа наша становится голой в результате появления особого гена, который подавляет развитие волосяных мешочков. Но голая кожа более подвержена раку, что усугубляется также и снижением синтеза чёрного пигмента меланина при миграции на север, в Европу.

И таких примеров из биологии человека множество. Взять хотя бы сердечные заболевания: не обусловлено ли их возникновение тем, что сердцу приходится чуть ли не половину объёма крови гнать вертикально вверх?

Правда, все эти эволюционные „преимущества“ со знаком „минус“ оправдываются высвобождением верхних конечностей, которые начинают терять в массе; при этом пальцы обретают способность к более мелким и тонким движениям, что сказывается на развитии двигательных участков коры мозга. И всё же надо признать, что прямохождение было необходимым, но не определяющим этапом становления современного человека.

**«Мы хотели бы предложить…»**

Так начиналось письмо никому тогда не известных Ф. Крика и Дж. Уотсона редактору журнала „Nature“, опубликованное в апреле 1953 года. Речь шла о двухцепочечной структуре ДНК. О ней сейчас знают все, а в то время едва ли в мире набралось бы десяток человек, которые серьёзно занимались этим биополимером. Однако мало кто помнит, что Уотсон и Крик выступили против авторитета нобелевского лауреата Л. Полинга, незадолго до этого опубликовавшего статью о трёхцепочечности ДНК.

Сейчас-то мы знаем, что у Полинга был просто загрязнённый препарат ДНК, но суть даже не в этом. Для Полинга ДНК являлась просто „каркасом“, к которому крепились белковые гены. Уотсон же и Крик считали, что двухцепочечность может объяснить и генетические свойства ДНК. Мало кто им сразу поверил, недаром Нобелевскую премию им дали только после того, как наградили биохимиков, которые выделили фермент синтеза ДНК и смогли наладить этот самый синтез в пробирке.

И вот, спустя почти полвека, в феврале 2001 года в журналах „Nature“ и „Science“ опубликована расшифровка генома человека. Вряд ли „патриархи“ генетики могли надеяться дожить до своего вселенского триумфа!

Геном поразил всех своей „бедностью“: у мыши и человека оказалось чуть больше генов, чем у риса (35 и 25 тысяч соответственно). Двести генов мы „делим“ с кишечной палочкой, у нас по генам больше сходства с дрозофилой, нежели с почвенным червячком — излюбленными объектами генетиков. Мы на 90 процентов совпадаем по генам с мышью и чуть более чем на один процент отличаемся от шимпанзе. От последних нас отделяет утеря нескольких важных генов, обеспечивающих иммунную защиту от бактериальных и вирусных инфекций, а также от паразитов. Зато отсутствие этих генов сняло ограничения на развитие мозга.

Такова ситуация, которая складывается при беглом взгляде на геном. Обращает на себя внимание высокая степень „гомогенности“ наших генов, если сравнивать их с генами шимпанзе. Хотя расшифровщики генома говорят, что „все мы немного африканцы“, имея в виду африканские корни нашего генома, всё же генетическая вариабельность шимпанзе в четыре раза выше: 0,1 процента в среднем у людей и 0,4 процента у обезьян.

В то же время наибольшее различие в генетических пулах наблюдается именно у африканцев. У представителей всех остальных рас и народов вариабельность генома намного ниже, чем на Чёрном континенте. Можно также сказать, что геном африканцев — наиболее древний. Недаром вот уже пятнадцать лет молекулярные биологи говорят, что Адам и Ева жили когда-то в Африке.

Кения уполномочена заявить

Антропология в силу многих причин не часто радует нас эпохальными находками в выжженной нещадным африканским солнцем саванне. Американский исследователь Дон Джохансон прославился в 1974 году открытием знаменитой Люси в Эфиопии. Возраст Люси, названной в честь героини одной из битловских песен, определен в 3,5 миллиона лет. Это был австралопитек (Australopithecus afarensis). Четверть века Джохансон уверял всех, что именно от Люси произошёл человеческий род.

|  |
| --- |
| Так мог выглядеть австралопитек, один из возможных предков человека, живший около трёх миллионов лет назад. Рисунок З. Буриана. |

Однако не все были с этим согласны. В марте 2001 года в Вашингтоне состоялась пресс-конференция, на которой выступила антрополог из Кении Мив Лики, кстати, представительница целой семьи известных антропологов. Это событие было приурочено к выходу в свет журнала „Nature“ со статьей Лики и её коллег о находке Kenyanthropus platyops, или кенийского человека „плосколицего“, приблизительно ровесника Люси. Кенийская находка настолько отличалась от других, что исследователи присудили ей ранг нового человеческого рода.

У кениантропа более плоское лицо, чем у Люси и, главное, более мелкие зубы. Это свидетельствует о том, что в отличие от Люси, которая ела траву, корневища и даже ветки, платиопсы питались более мягкими плодами и ягодами, а также насекомыми.

Открытие кениантропа согласуется с находками французских и кенийских учёных, о которых они сообщили в начале декабря 2000 года. В кенийских холмах Туген, что примерно в 250 км к северо-востоку от Найроби, были найдены левая бедренная кость и массивное правое плечо. Структура костей показывает, что существо одновременно и ходило по земле, и лазало по деревьям. Но самое главное — это фрагмент челюсти и сохранившиеся зубы: маленькие клыки и коренные, что говорит о довольно „щадящей“ диете из фруктов и мягких овощей. Возраст этого древнейшего человека, которого назвали „оррорин“, оценивается в 6 миллионов лет.

|  |
| --- |
| Согласно модели вытеснения, все современные люди — европейцы, азиаты, американцы — потомки относительно небольшой группы, вышедшей из Африки примерно 100 тысяч лет назад и вытеснившей представителей всех прежних волн расселения. Сторонники мультирегиональной теории происхождения анатомически современного человека считают, что существовало генетическое взаимопроникновение между представителями разных волн расселения из Африки (по последним данным, предполагается, что таких волн было три: первая — 1,8–1,6 миллиона лет назад, вторая — 800–400 тыс. лет назад и третья — около 100 тысяч лет назад). |

Мив Лики, выступая на пресс-конференции, сказала, что теперь вместо одного кандидата в будущие люди, а именно Люси, учёные имеют как минимум двух. С тем, что африканских видов, от которых могли бы произойти люди, было более одного, согласился и Джохансон.

Однако среди антропологов помимо сторонников появления человека в Африке есть и мультирегионалисты, или полицентристы, которые считают, что вторым центром происхождения и эволюции человека и его предков была Азия. В качестве доказательства своей правоты они приводят останки пекинского и яванского человека, с которых в общем-то научная антропология и стартовала в начале прошлого века. Правда, датировки тех останков весьма размыты (череп яванской девушки оценивают в 300–800 тысяч лет), да к тому же все азиатские представители рода человеческого относятся к более ранней, чем Homo sapiens, стадии развития, получившей название Homo erectus (человек прямоходящий). В Европе представителем прямоходящего был неандерталец.

Но не только костями и черепами жива антропология в век генома, и разрешить споры было суждено молекулярной биологии.

**Адам и Ева в файлах ДНК**

Впервые о молекулярном подходе заговорили ещё в середине прошлого века. Именно тогда учёные обратили внимание на неравномерное распределение носителей различных групп крови. Было сделано предположение, что группа крови В, особенно распространённая в Азии, защищает своих носителей от таких страшных болезней, как чума и холера.

В 60-е годы была сделана попытка оценить возраст человека как вида по белкам сыворотки крови (альбуминам), сравнивая их с таковыми у шимпанзе. Никто не знал эволюционного возраста ветви шимпанзе, скорости молекулярных изменений на уровне аминокислотных последовательностей белков и многого другого. Тем не менее чисто фенотипический результат поразил тогдашние умы: человек эволюционирует как вид вот уже на протяжении как минимум 5 миллионов лет! По крайней мере именно тогда произошло расщепление ветвей обезьяньих предков и обезьяноподобных предков человека.

Учёные не поверили таким оценкам, хотя имели уже в своём распоряжении черепа возрастом в два миллиона лет. Протеиновые данные отмели как курьёзный „артефакт“.И всё же окончательное слово было именно за молекулярной биологией. Сначала по митохондриальной ДНК определили возраст Евы, жившей в Африке 160–200 тысяч лет назад, потом те же рамки получили и для Адама по мужской половой хромосоме Y. Возраст Адама был, правда, несколько меньше, но всё же в диапазоне 100 тысяч лет.

Для объяснения современных методов доступа к эволюционным файлам ДНК нужна отдельная статья, поэтому пусть читатель поверит автору на слово. Можно только пояснить, что ДНК митохондрий (органелл, в которых вырабатывается главная энергетическая „валюта“ клетки — АТФ) передаётся только по материнской линии, а Y-хромосома, естественно, по отцовской.

За полтора десятилетия, завершившие ХХ век, тонкость и разрешающая способность молекулярного анализа возросли неизмеримо. И новые данные, полученные учёными, позволяют детально говорить о последних шагах антропогенеза. В декабре 2000 года в „Nature“ была опубликована статья, в которой сравнивалась полная митохондриальная ДНК (16,5 тысячи букв ген-кода) 53 добровольцев из 14 основных языковых групп мира. Анализ протоколов ДНК позволил выделить четыре основные ветви расселения наших предков. При этом три из них — наиболее „старые“ — уходят корнями в Африку, а последняя включает в себя как африканцев, так и „выселенцев“ с Чёрного континента. Авторы статьи датировали „исход“ из Африки всего лишь 52 тысячами лет (плюс-минус 28 тысяч). Само же возникновение современного человека датируется 130 тысячами лет, что примерно совпадает с первоначально определённым возрастом молекулярной Евы.

Практически те же результаты получены и при сравнивании последовательностей ДНК из Y-хромосомы, опубликованные в „Nature Genetics“ в 2001 году. При этом были выделены 167 особых маркёров, которые соответствуют географии проживания 1062 человек и отражают волны миграции по всему миру. В частности, для японцев в силу географической и исторической изоляции характерна особая группа маркёров, которой нет ни у кого больше.

|  |
| --- |
| Как показывают генетические исследования, расселение анатомически современного человека началось из Африки примерно 100 тысяч лет назад. На карте показаны основные пути миграции. |

Анализ показал, что наиболее древней ветвью генеалогического древа является эфиопская, где нашли Люси. Исход из Африки авторы датируют 35–89 тысячами лет. После жителей Эфиопии наиболее древними являются жители Сардинии и Европы с её басками. Кстати, как показывает другая работа, именно баски заселили юго-западную Ирландию — частота конкретной ДНК-„сигнатуры“ достигает на западном побережье Ирландии и в Стране басков 98 и 89 процентов соответственно!

Затем шло расселение по азиатскому побережью Индийского и Тихого океанов. При этом индейцы Америки оказались „старее“ индийцев, а самые молодые — южноафриканцы и жители Японии и Тайваня.

Ещё одно сообщение пришло в конце апреля 2001 года из Гарварда (США), где в Институте Уайтхед, в котором, кстати, проводятся основные работы по Y-хромосоме (именно в нём был открыт ген мужского пола SRY — „секс-регион Y“), сравнили 300 хромосом шведов, жителей Центральной Европы и Нигерии. Результаты очень определённые: современные европейцы произошли около 25 тысяч лет назад от небольшой — всего лишь в несколько сотен человек — группы, вышедшей из Африки.

Кстати, китайцы тоже оказались родом с Чёрного континента. Журнал „Science“ в мае 2001 года опубликовал данные исследования китайского учёного Ли Иня, профессора популяционной генетики Шанхайского университета. Образцы крови для исследования маркёров мужской половой Y-хромосомы были взяты у 12 127 мужчин из 163 популяций восточной Азии: Ирана, Китая, Новой Гвинеи и Сибири. Анализ образцов, который Ли Инь проводил совместно с Питером Андерхиллом из Стэнфордского университета (США), показал, что предки современных восточных азиатов жили около 100 тысяч лет назад в Африке.

|  |
| --- |
| Различные представители семейства гоминид (вероятные предки и близкие родственники современного человека). Большая часть связей между ветвями эволюционного дерева пока под вопросом. |

Алан Темплтон из Университета имени Вашингтона в Сент-Луисе (США) сравнивал ДНК людей из десяти генетических областей мира, при этом он использовал для анализа не только митохондрии и Y-хромосомы, но также X-хромосомы и ещё шесть других хромосом. На основе этих данных в своей статье в журнале „Nature“ в марте 2002 года он делает вывод, что в истории человека было как минимум три волны миграции из Африки. Вслед за выходом Homo erectus 1,7 миллиона лет назад последовала ещё одна волна, 400–800 тысяч лет назад. И только затем, около 100 тысяч лет назад, произошёл исход из Африки анатомически современного человека. Имелось также относительно недавнее (несколько десятков тысяч лет назад) обратное движение из Азии в Африку, а также генетическое взаимопроникновение различных групп.

Новые методы изучения ДНК-эволюции ещё молоды и достаточно дороги: прочтение одной буквы ген-кода обходится чуть ли не в доллар. Вот почему анализируется геном нескольких десятков или сотен человек, а не нескольких миллионов, что было бы крайне желательно с точки зрения статистики.

Но тем не менее всё постепенно встаёт на свои места. Генетика свидетельствует не в пользу сторонников мультирегионального происхождения человека. По-видимому, наш вид произошёл недавно, и те останки, которые находили в Азии, всего лишь следы прежних волн расселения из Африки.

Эрик Ландер, директор Института Уайтхед, сказал по этому поводу, выступая в Эдинбурге (Великобритания) на конференции HUGO (Организация по расшифровке генома человека): „Население Земли составляет сейчас уже 6 миллиардов человек, но ген-вариабельность показывает, что все они произошли от нескольких десятков тысяч, причём очень близкородственных. Человек был малочисленным видом, который стал многочисленным буквально в мгновение исторического ока“.

**Почему «исход»?**

Говоря о результатах прочтения генома человека и предварительном сравнении геномов представителей разных народов, исследователи констатировали в качестве непреложного факта, что „все мы родом из Африки“. Их поразила также „пустынность“ генома, 95 процентов которого не несёт „полезной“ информации о структуре белков. Отбросьте какой-то процент на регуляторные последовательности, и 90 процентов всё равно останутся „бессмысленны ми“. Для чего же нужна телефонная книга объемом 1000 страниц, 900 из которых заполнены ничего не значащими сочетаниями букв, всякими „ааааааа“ и „бвбвбв“?

О структуре человеческого генома можно написать отдельную статью, сейчас же нас интересует один очень важный факт, связанный с ретровирусами. В нашем геноме много обрывков геномов некогда грозных ретровирусов, которые удалось „усмирить“. Напомним, что ретровирусы — к ним относится, например, вирус иммунодефицита — вместо ДНК несут РНК. На матрице РНК они делают ДНК-копию, которая затем интегрируется, встраивается в геном наших клеток.

|  |
| --- |
| Неандертальцы населяли Европу и Западную Азию в период от 300 тысяч до 28 тысяч лет назад. Какое-то время они сосуществовали с человеком современного анатомического типа, расселившимся в Европе около 40 тысяч лет назад. Различие в форме и размере черепов неандертальца (слева) и предка человека видно с первого взгляда. Предположительно, предки неандертальцев и современных людей разошлись 500 тысяч лет назад. |

Можно подумать, что вирусы этого рода очень нужны нам как млекопитающим, поскольку они позволяют подавить реакцию отторжения плода, генетически наполовину чужеродного материала (половина генов у плода отцовские). Экспериментальное блокирование одного из ретровирусов, живущего в клетках плаценты, которая образуется из клеток плода, ведёт к гибели развивающихся мышат в результате того, что не „дезактивированы“ материнские иммунные Т-лимфоциты. В нашем геноме есть даже особые последовательности в 14 букв ген-кода, необходимые для интегрирования ретровирусного генома.

Но на усмирение ретровирусов уходит, судя по нашему геному и его размеру, очень много времени (эволюционного). Вот почему древний человек бежит из Африки, спасаясь от этих самых ретровирусов — ВИЧ, раковых, а также таких, как вирус Эбола, оспы и т. д. Прибавьте сюда полиомиелит, от которого страдают и шимпанзе, малярию, поражающую мозг, сонную болезнь, глисты и многое другое, чем славятся тропические страны.

Итак, какие-то 100 тысяч лет назад из Африки вырвалась группа очень смышлёных и агрессивных человеческих особей, которая начала своё триумфальное шествие по миру. Как происходило взаимодействие с представителями прежних волн расселения, например с неандертальцами в Европе? Та же ДНК доказывает, что генетического скрещивания, скорее всего, не было. В мартовском номере „Nature“ за 2000 год опубликована статья Игоря Овчинникова, Виталия Харитонова и Галины Романовой, которые вместе со своими английскими коллегами проанализировали митохондриальную ДНК, выделенную из костей двухлетнего неандертальского ребенка, найденных в пещере Мезмайская на Кубани экспедицией Института археологии Российской академии наук. Радиоуглеродная датировка дала 29 тысяч лет — похоже, это был один из последних неандеров. Анализ ДНК показал, что она на 3,48 процента отличается от ДНК неандертальца из пещеры Фельдхофер (Германия). Тем не менее обе ДНК образуют единую ветвь, которая заметно отличается от ДНК современных людей. Таким образом, ДНК неандертальцев не внесла своего вклада в нашу с вами митохондриальную ДНК.

Полторы сотни лет назад, когда наука впервые от мифов о сотворении человека обратилась к анатомическим доказательствам, в её распоряжении, кроме догадок и домыслов, ничего не было. Сто лет антропология была вынуждена строить свои выводы на редких фрагментарных находках, которые если кого и убеждали в чём-то, то всё равно должны были вовлекать долю веры в будущую находку некоего „связующего звена“.

В свете современных генетических открытий антропологические находки свидетельствуют о многом: прямохождение не связано с развитием мозга, не связано с ним и изготовление орудий; более того, генетические изменения „обгоняют“ изменения структуры черепов.

**Геном и деление на расы**

Итальянский учёный Гвидо Барбуджани, который с разрешения Папы провёл исследование мощей евангелиста Луки, не смог установить национальность сподвижника Христа. ДНК мощей точно не принадлежит греку, однако некоторые маркёры сходны с последовательностями, обнаруживаемыми у современных жителей турецкой Анатолии, а некоторые — с сирийскими. Опять же за столь краткий промежуток исторического времени популяции Анатолии и Сирии разошлись в генетическом отношении недостаточно далеко друг от друга, чтобы существенно различаться. С другой стороны, за прошедшие две тысячи лет через эту пограничную область Ближнего Востока прошло столько волн завоеваний и великих переселений народов, что она превратилась, как говорит Барбуджани, в зону многочисленных ген-контактов.

Учёный идёт ещё дальше, заявляя, что „концепция генетически резко отличных друг от друга рас человека совершенно не верна“. Если, говорит он, генетические различия между скандинавом и жителем Огненной Земли принять за 100 процентов, то различия между вами и любым другим членом близкого вам сообщества составят в среднем 85 процентов! Ещё в 1997 году Барбуджани проанализировал 109 маркёров ДНК в 16 популяциях, взятых со всего мира, включая пигмеев Заира. Анализ показал очень высокие внутригрупповые различия на генетическом уровне. Да что тут говорить: трансплантологи прекрасно знают, что зачастую невозможны пересадки органов и тканей даже от родителей детям.

Однако трансплантологи столкнулись и с тем, что почки белых не подходят для пересадки чернокожим американцам. Дошло до того, что в США недавно появилось новое сердечное средство „BiDil“, специально разработанное для применения афроамериканцами.

Но расовый подход к фармакологии себя не оправдывает, о чём свидетельствуют более детальные исследования эффективности лекарственных средств, проводимые уже в постгеномную эпоху. Дэйвид Голдстайн из лондонского университетского колледжа провёл анализ ДНК 354 человек из восьми различных популяций по всему миру, в результате чего выделены четыре группы (проводился также анализ и по шести ферментам, перерабатывающим в клетках печени человека эти самые лекарства).

Четыре выделенные группы гораздо точнее характеризуют реакцию людей на лекарства, нежели расы. В статье, опубликованной в ноябрьском номере журнала „Nature Genetics“ за 2001 год, приводится поразительный пример. При анализе ДНК жителей Эфиопии 62 процента из них оказались в той же группе, что и евреи-ашкенази, армяне и… норвежцы! Поэтому объединение эфиопов, греческое название которых переводится как „тёмноликие“, с афроамериканцами того же Карибского бассейна вовсе не оправдано. „Расовые маркёры далеко не всегда коррелируют с генетическим родством людей“, — отмечает Голдстайн. И добавляет: „Сходство по генетическим последовательностям даёт гораздо больше полезной информации при проведении фармагнозических испытаний. А раса просто „маскирует“ различия в ответах людей на то или иное лекарственное средство“.

То, что хромосомные сайты, отвечающие за наше генетическое происхождение, разбиваются на четыре группы, — уже установленный факт. Но раньше от этого просто отмахивались. Теперь за дело возьмутся фармацевтические фирмы, которые быстро выведут всех расистов на чистую воду…

**Что дальше?**

В связи с расшифровкой генома не было недостатка в прогнозах на будущее. Вот некоторые из них. Уже через 10 лет планируется выброс на рынок десятков ген-тестов для разного рода заболеваний (как сейчас в аптеках можно купить антительные тесты на беременность). А через 5 лет после этого начнётся ген-скрининг перед оплодотворением „в пробирке“, за чем последует ген-„усиление“ будущих детей (естественно, за деньги).

К 2020 году будет налажено лечение рака после ген-типирования клеток опухоли. Лекарства начнут учитывать генетическую конституцию пациентов. Появятся безопасные терапии, использующие клонированные стволовые клетки. К 2030 году будет создано „генетическое здравоохранение“, которое позволит увеличить продолжительность активной жизни до 90 лет. Грядут горячие дебаты о дальнейшей эволюции человека как вида. Не минет нас и рождение профессии „дизайнера“ будущих детей…

Будет ли это апокалипсис наших дней в стиле Ф. Копполы или избавление человечества от божьего проклятия за первородный грех?

**Список литературы**

Лалаянц И. Шестой день творения. — М.: Политиздат, 1985.

Медников Б. Происхождение человека. — „Наука и жизнь“ № 11, 1974.

Медников Б. Аксиомы биологии. — „Наука и жизнь“ №№ 2–7, 10, 1980.

Янковский Н., Боринская С. Наша история, записанная в генах. — „Природа“ № 6, 2001.