

*Санкт Петербургский государственный университет  
телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича*



**КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ  
ВВЕДЕНИЕ В ПРОФЕССИЮ  
Часть 1**

Направление подготовки: 201000.62 Биотехнические системы и технологии

**Квалификация (степень): бакалавр**

**САНКТ ПЕТЕРБУРГ  
2013**

**СОДЕРЖАНИЕ**

БЛИЖАЙШЕЕ БУДУЩЕЕ БИОМЕДИЦИНЫ .....	3
Три этапа развития медицины .....	5
ГОРИЗОНТ НАСТЮПАЮЩИХ УСПЕХОВ .....	9
Геномная медицина.....	9
Эскиз визита к врачу.....	14
Стволовые клетки.....	15
Клонирование .....	15
Генная терапия .....	16
Генная терапия .....	18
Дети по спецпроекту.....	18
Ген могучей мыши .....	19
ДАЛЕКОЕ БУДУЩЕЕ (2070–2100 гг.) .....	22
Ограничим калорийность .....	24
Биологические часы .....	26
Бессмертие плюс вечная молодость .....	26
Возрождение вымерших форм жизни .....	29
Создание новых форм жизни .....	32
Изгоним все болезни? .....	32
Дивный новый мир.....	33
Микробная война .....	35
Почему у человека некоторые органы — парные.....	37
А есть ли настроение смеха у животных? .....	40
Зачем улыбки и смех нужны животным .....	41
Есть ли у муравья уши? .....	42
Вычислительная биология.....	46
Основные проблемы .....	46
Проблематика моделирования на примере nano биотехнологий.....	48
Моделирования гибридных наносистем и наночастиц .....	51
Заключительные заметки.....	54
Заключение .....	58

## **БЛИЖАЙШЕЕ БУДУЩЕЕ БИОМЕДИЦИНЫ**

### **Введение**

Современная концепция подготовки бакалавров по направлению «Биотехнические системы и технологии» создается на нескольких профильных направлениях:

Биотехнические и медицинские аппараты и системы  
Инженерное дело в медико-биологической практике

Нормативный срок освоения основной образовательной программы подготовки по очной форме обучения бакалавра – 4 года.

Область профессиональной деятельности ориентирована на технические системы, сочлененные живыми системами, формирующих обобщенную структуру – биотехнической системы, где актуализируются проблемы обнаружения информационных потоков на фоне постоянно действующих физических факторов различной природы и степени выраженности, анализа потоков информации, формирования сложных суждений о состоянии технической и биологической системы, с выделением терминальных операторов оценивающих риски воздействия на биотехническую систему с целью нормализации, нейтрализации и активации нейронных и информационно-управляющих процессов.

Проводить настройку и адаптацию новых экземпляров медицинской техники;  
Осуществлять метрологическую поверку аппаратуры;  
Проводить тест контроль программного обеспечения;  
Создавать технологические процедуры эксплуатации медицинской техники;  
Осуществлять аттестацию и сертификацию новых и модифицированных биомедицинских приборов;  
Составлять инструкции для персонала биомедицинских и экологических лабораторий по использованию биомедицинской техники и программного обеспечения;  
Осуществлять эскорт изобретений в медицинской практике;  
Формировать сервисные модели обслуживания разных категорий клиентов

Теоретические и практические навыки в этой области приобретаются в аудиториях и учебных лабораториях университета, где выделяются циклы подготовки:

Автоматизация обработки биомедицинской информации; Биотехнические системы медицинского назначения; Биофизические основы живых систем ; Инженерная и компьютерная графика ; Информационные технологии ; Конструкционные и биоматериалы ; Технические методы диагностических исследований и лечебных воздействий ; Узлы и элементы биотехнических систем ; Управление в биотехнических системах ; Электротехника, электроника, микроэлектроника и нано технологии

Мифические боги обладали абсолютным могуществом: властью над жизнью и смертью, способностью исцелять больных и продлять жизнь. Первой в человеческих молитвах, обращенных к богам, была мольба об избавлении от болезней и немощи.

В греческой и римской мифологии есть легенда об Эос, прекрасной богине утренней зари. Однажды она без памяти влюбилась в смертного красавца Тифона. Эос, конечно, обладала совершенным телом и была бессмертна, но Тифон должен был со временем постареть, увянуть и умереть. Богиня решила спасти возлюбленного от этой печальной судьбы. Она умолила Зевса, отца богов, даровать Тифону бессмертие, чтобы они могли провести вместе вечность. Сжалившись над влюбленными, Зевс исполнил просьбу Эос.

Однако Эос в спешке забыла попросить Зевса о вечной молодости для своего возлюбленного. Так что Тифон стал бессмертным, но его тело состарилось. Он не мог умереть, но тело старилось все сильнее, и ему пришлось вечно жить в боли и страдании.

Именно такой вызов стоит перед медицинской наукой XXI в. Исследователи научились читать книгу жизни, которая включает в себя полный геном человека и обещает чудесные достижения в понимании процесса старения. Но продление жизни без здоровья и энергии может стать не вечным благом, а вечным наказанием, в чем и убедился мифический Тифон на собственном горьком опыте. К концу текущего столетия человек тоже обретет в значительной степени мифическую власть над жизнью и смертью. И власть эта не будет ограничена исцелением больных. Нет, ее можно будет обратить на совершенствование человеческого тела и даже на создание новых форм жизни. Однако достигнуто это будет не молитвами и заклинаниями, а благодаря чудесам биотехнологии.

Всплеск исследований по биотехнологии в мировой науке произошел в 80-х годах, когда новые методологические и методические подходы обеспечили переход к эффективному их использованию в науке и практике и возникла реальная возможность извлечь из этого максимальный экономический эффект. По прогнозам, уже в начале 21 века биотехнологические товары будут составлять четверть всей мировой продукции.

В нашей стране значительное расширение научно-исследовательских работ и внедрение их результатов в производство также было достигнуто в 80-е годы. В этот период в стране была разработана и активно осуществлялась первая общенациональная программа по биотехнологии, были созданы межведомственные биотехнологические центры, подготовлены квалифицированные кадры специалистов-биотехнологов, организованы биотехнологические лаборатории и кафедры в научно-исследовательских учреждениях и вузах.

Однако в дальнейшем внимание к проблемам биотехнологии в стране ослабло, а их финансирование сокращено. В результате развитие биотехнологических исследований и их практическое использование в России замедлилось, что привело к отставанию от мирового уровня, особенно в области генетической инженерии.

Что касается более современных биотехнологических процессов, то они основаны на методах рекомбинантных ДНК, а также на использовании иммобилизованных ферментов, клеток или клеточных органелл. Современная биотехнология — это наука о генно-инженерных и клеточных методах и технологиях создания и использования генетически трансформированных биологических объектов для интенсификации производства или получения новых видов продуктов различного назначения.

В рамках изучаемого курса можно выделить **3 основных части**:

1. **Промышленная биотехнология**, где рассматриваются общие принципы осуществления биотехнологических процессов, происходит знакомство с основными объектами и сферами применения биотехнологии, рядом крупномасштабных промышленных биотехнологических производств, использующих микроорганизмы.

2. **Клеточная инженерия**. Основная цель этого раздела – знакомство с методами ведения культур клеток и практическим использованием этих объектов. В рамках этого раздела выделяют культивирование растительных клеток и методы культивирования животных клеток, так как подходы к культивированию этих объектов различаются в силу их принципиальных биологических различий. Клеточная биотехнология обеспечила ускоренное получение новых важных форм и линий растений и животных, используемых в селекции на устойчивость, продуктивность и качество; размножение ценных генотипов, получение ценных биологических препаратов пищевого, кормового и медицинского назначения

3. **Генная инженерия**. Высшим достижением современной биотехнологии является генетическая трансформация, перенос чужеродных генов и других материальных носителей наследственности в клетки растений, животных и микроорганизмов, получение трансгенных организмов с новыми или усиленными свойствами и признаками. По своим целям и возможностям в перспективе это направление является стратегическим. Оно позволяет решать коренные задачи селекции биологических объектов на устойчивость, высокую продуктивность и качество продукции при оздоровлении экологической обстановки во всех видах производств. Однако для достижения этих целей предстоит

преодолеть огромные трудности в повышении эффективности генетической трансформации и прежде всего в идентификации генов, создании их банков клонирования, расшифровке механизмов полигенной детерминации признаков и свойств биологических объектов, обеспечении высокой экспрессии генов и создании надежных векторных систем. Уже сегодня во многих лабораториях мира, в том числе и в России, с помощью методов генетической инженерии созданы принципиально новые трансгенные растения, животные и микроорганизмы, получившие коммерческое признание.

Современная биотехнология тесно стыкуется с рядом научных дисциплин, осуществляя их практическое применение или же являясь их основным инструментом (рис. 1).

### Три этапа развития медицины

Исторически в развитии медицины в человеческом обществе можно выделить по крайней мере три крупных этапа. На первом этапе, продолжавшемся десятки тысяч лет, в медицине царили суеверие, колдовство и слухи. Большинство детей умирало при рождении, а ожидаемая продолжительность жизни колебалась от 18 до 20 лет. В этот период были открыты кое-какие полезные травы и химические вещества, такие как аспирин, но научного метода поиска новых лекарств и способов лечения не существовало. К несчастью, любые средства, которые по-настоящему помогали, становились тщательно охраняемыми секретами. Чтобы заработать, «врач» должен был угождать богатым пациентам, а рецепты своих микстур и заклинания хранить в глубокой тайне.

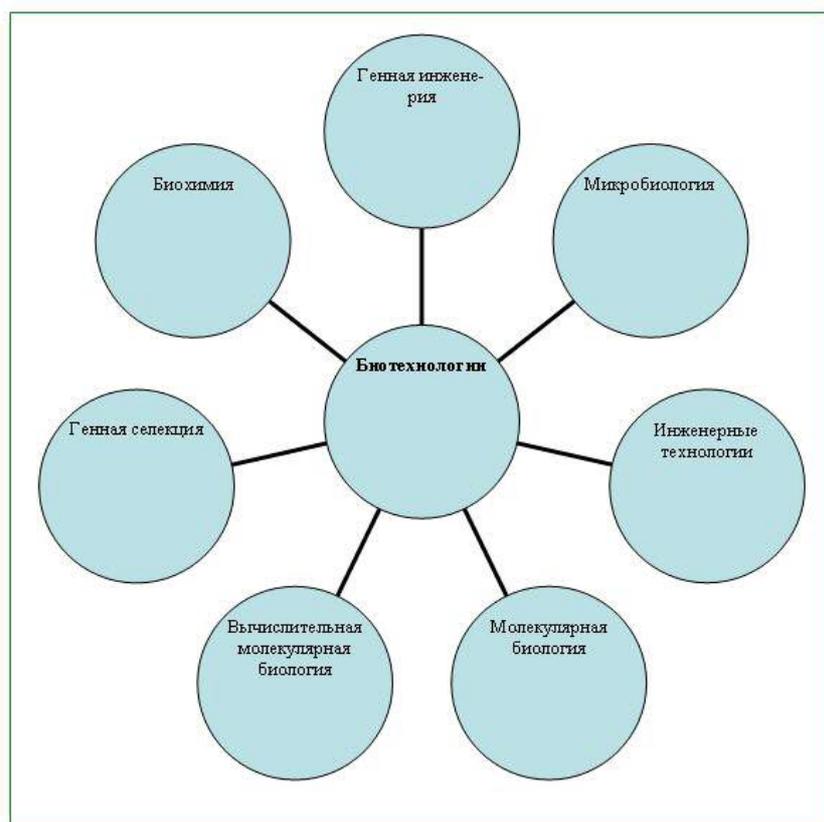


Рисунок 1 Важнейшие направления развития биотехники

В этот период работают всего два действенных средства: пила и морфий. Пила используется для ампутации пораженных органов, а морфий — для обезболивания при ампутации. Эти средства работали безотказно. Все остальное в черном чемоданчике, — это змеиный жир и шарлатанство. Второй этап развития медицины начался в XIX в., когда появилась микробная теория болезней и сформировались представления о гигиене. Ожидаемая продолжительность жизни в США в 1900 г. составила 49 лет. В Европе на полях сражений Первой мировой войны умирали десятки тысяч солдат, и возникла нужда в настоящей медицинской науке, в проведении реальных экспериментов с воспроизводимыми результатами, которые затем публиковались в медицинских журналах. Европейские короли в ужасе наблюдали, как гибнут их лучшие и умнейшие подданные, и требовали от врачей настоящих результатов, а не пустых фокусов. Теперь врачи, вместо того чтобы угождать богатым покровителям, сражались за признание и славу при помощи статей в солидных рецензируемых журналах. Так была подготовлена платформа для продвижения антибиотиков и вакцин, которые увеличили ожидаемую продолжительность жизни до 70 лет и более.

Третья стадия развития — это молекулярная медицина. Мы сегодня наблюдаем слияние медицины и физики, видим, как медицина проникает вглубь вещества, к атомам, молекулам и генам. Этот исторический переход начался в 1940-е гг., когда австрийский физик Эрвин Шрёдингер, один из основателей квантовой теории, написал востребованную книгу «Что такое жизнь?». Он отверг представления о том, что существует какой-то таинственный дух, или жизненная сила, которая присуща всем живым существам и которая собственно и делает их живыми. Вместо этого, рассуждал ученый, вся жизнь основана на некоем коде, а код этот содержится в молекуле. Обнаружив ее, он предполагал, что разгадает тайну бытия.

*Эрвин Шрёдингер (1887—1961) — австрийский физик-теоретик, один из создателей квантовой механики, иностранный член-корреспондент (1928) и иностранный почетный член (1934) АН СССР. Разработал (1926) так называемую волновую механику, сформулировал ее основное уравнение (уравнение Шредингера), доказал ее идентичность матричному варианту квантовой механики. Труды по кристаллографии, математической физике, теории относительности, биофизике.*

Книга лауреата Нобелевской премии, одного из создателей квантовой механики Эрвина Шредингера «Что такое жизнь?» - невелика по объему. Основанная на трех лекциях, прочитанных автором в феврале 1943г. в дублинском Тринити-колледже, она оказала и продолжает оказывать сильное влияние на развитие не только молекулярной биологии и биологии, но и всей современной науки в целом.

Идеи Э. Шредингера условно можно отнести к двум главным темам - порядок из порядка - и - порядок из беспорядка. К первому кругу идей относятся размышления автора о том, каким образом организмы передают информацию из поколения в поколение, как ген, имеющий микроскопические малые размеры, противостоит тепловым флуктуациям и удерживает наследственную информацию (шредингеровская модель аperiодического кристалла, в структуре которого изолирован план организма, перекликается с современными представлениями о мозаиках Пенроуза и квазикристаллах). Полвека развития молекулярной биологии, неравновесной термодинамики и нелинейной физики подтвердили пророческий характер и плодотворность идей Шредингера, относящихся к проблеме порядок из беспорядка.

*Физик Фрэнсис Крик (Francis Crick), вдохновленный книгой Шрёдингера, объединил усилия с генетиком Джеймсом Уотсоном, чтобы доказать, что этой сказочной молекулой является молекула ДНК. В 1953 г. было сделано одно из важнейших открытий всех времен — Уотсон и Крик раскрыли структуру ДНК, имеющую форму двойной спирали. Длина одной нитки ДНК в распутанном виде составляет около двух метров. Такая нитка представляет собой последовательность из 3 млрд азотистых оснований, которые обозначаются буквами А, Т, С, G (аденин, тимин, цитозин и гуанин) и несут в себе закодированную информацию. Расшифровав точную последовательность азотистых оснований в цепочке ДНК-молекулы, можно прочесть книгу жизни.*

### **Историческая справка**

Сегодня мы знаем, что молекула ДНК является носителем кода, который управляет химизмом всего живого, а двойная спираль молекулы ДНК стала одним из самых известных научных символов. Открытие ДНК, как и практически все великие открытия, не было результатом работы одинокого гения, а увенчало собой длинную цепь экспериментальных работ. Еще в 1920-е годы американский биохимик родом из России Фибус Левин (Phoebus Levene, 1869–1940) установил, что основные кирпичики, из которых построена ДНК, — это пятиатомный сахар дезоксирибоза (она обозначена буквой Д в слове ДНК), фосфатная группа и четыре азотистых основания — тимин, гуанин, цитозин и аденин (их обычно обозначают буквами Т, Г, Ц и А). В конце 1940-х годов американский биохимик австрийского происхождения Эрвин Чаргафф выяснил, **что во всех ДНК содержится равное количество оснований Т и А и, аналогично, равное количество оснований Г и Ц.**

**Однако относительное содержание Т/А и Г/Ц в молекуле ДНК специфично для каждого вида.**

В начале 1950-х годов стали известны два новых факта, пролившие свет на природу ДНК: американский химик Лайнус Полинг (Linus Pauling, 1901–94) показал, что в длинных молекулах, например белках, могут образовываться связи, закручивающие молекулу в спираль, а в лондонской лаборатории Морис Уилкинс и Розалинда Франклин получили данные рентгеноструктурного анализа (основанные на усовершенствованном применении закона Брэгга), позволившие предположить, что ДНК имеет спиральную структуру.

### **Закон Брэгга**

Когда рентгеновский луч падает на кристалл, каждый атом становится центром испускания вторичной волны Гюйгенса. Сам кристалл можно разбить на набор параллельных плоскостей, определяемых атомной структурой решетки (условно говоря, первая плоскость определяется направлением от атома к двум его ближайшим соседям, вторая — направлением от атома к двум следующим соседям по кристаллической решетке и так далее). Вторичные дифракционные волны в общем случае взаимно усиливаются не будут, за исключением тех случаев, когда они попадают в точку наблюдения (на экран или приемник) со сдвигом по фазе, равным целому числу длин волн. Это условие, определяющее пики интенсивности дифракционной картины, можно записать следующим образом:

$$2d \sin \theta = n\lambda$$

где  $d$  — расстояние между параллельными плоскостями кристаллической решетки,  $\theta$  — угол рассеяния рентгеновских лучей,  $\lambda$  — длина волны рентгеновских лучей, а  $n$  — целое число (*порядок дифракции*). При  $n = 1$  мы наблюдаем пик взаимного усиления волн дифракции на атомах, удаленных друг от друга на одну длину волны, при  $n = 2$  — второй пик дифракции (разность хода составляет две длины волны) и т. д.

Это условие, известное теперь как закон Брэгга, говорит нам, что при данных длинах волн рентгеновское излучение усиливается под определенными углами рассеяния, и по этим углам отклонения мы можем рассчитать расстояние между плоскостями кристаллической решетки. Каждой из таких плоскостей будет соответствовать пик яркости рентгеновских лучей на дифракционной картине при соблюдении условия Брэгга.

Поэтому при облучении кристалла сфокусированным рентгеновским лучом на выходе мы получаем рассеянный в результате дифракции луч с выраженными пиками яркости. По углам отклонения пиков яркости от направления исходного луча ученые сегодня с большой точностью рассчитывают расстояния между атомами кристаллической решетки. Этот метод называется *дифракционной рентгенографией*. Он имеет сегодня первостепенное значение в биотехнологии, поскольку

ку *дифракционная рентгенография* — один из основных методов, используемых для расшифровки структуры биологических молекул.

Как раз в это время молодой американский биохимик Джеймс Уотсон отправился на год в Кембриджский университет для работы с молодым английским физиком-теоретиком Фрэнсисом Криком. («Обо мне тогда практически никто не знал, — вспоминал впоследствии Крик, — а идеи Уотсона считали... слишком заумными».) Экспериментируя с металлическими моделями, Крик и Уотсон пытались объединить различные компоненты молекулы в трехмерную модель ДНК.

Чтобы лучше представить себе полученные ими результаты, вообразите длинную лестницу. Вертикальные стойки этой лестницы состоят из молекул сахара, кислорода и фосфора. Важную функциональную информацию в молекуле несут ступеньки лестницы. Они состоят из двух молекул, каждая из которых крепится к одной из вертикальных стоек. Эти молекулы — четыре азотистых основания — представляют собой одиночные или двойные кольца, содержащие атомы углерода, азота и кислорода и способные образовывать две или три водородные связи (Химические связи) с другими основаниями. Форма этих молекул позволяет им образовывать связи — законченные ступеньки — лишь определенного типа: между А и Т и между Г и Ц. Другие связи возникнуть не могут. Следовательно, каждая ступенька представлена либо А—Т либо Г—Ц. Теперь вообразите, что вы берете собранную таким образом лестницу за два конца и скручиваете — вы получите знакомую двойную спираль ДНК.

Считывая ступеньки по одной цепи молекулы ДНК, вы получите последовательность оснований. Представьте, что это сообщение, написанное с помощью алфавита всего из четырех букв. Именно это сообщение определяет химические превращения, происходящие в клетке, и, следовательно, характеристики живого организма, частью которого является эта клетка. На другой цепи спирали никакой новой информации не содержится, ведь если вам известно основание, которое находится на одной цепи, вы знаете и то, какой должна быть вторая половина ступеньки. В некотором смысле две цепи двойной спирали относятся друг другу так же, как фотография и негатив. Открыв двуспиральную структуру ДНК, Уотсон и Крик поняли и тот простой способ, которым осуществляется воспроизведение молекулы ДНК — как и должно происходить при делении клетки. По их собственным словам, «от нашего внимания не ускользнул тот факт, что постулированная нами специфичная парность азотистых оснований непосредственно указывает на возможный механизм копирования генетического материала».

Такой «возможный механизм копирования» определен структурой ДНК. Когда клетка приступает к делению и необходима дополнительная ДНК для дочерних клеток, ферменты (Катализаторы и ферменты) начинают «расстегивать» лестницу ДНК, как застежку-«молнию», обнажая индивидуальные основания. Другие ферменты присоединяют соответствующие основания, находящиеся в окружающей жидкой среде, к парным «обнажившимся» основаниям — А к Т, Г к Ц и т. д. В результате на каждой из двух разошедшихся цепей ДНК достраивается соответствующая ей цепь из компонентов окружающей среды, и исходная молекула дает начало двум двойным спиральям. Стремительное развитие молекулярной генетики привело в конце концов к возникновению проекта «Геном человека» — важнейшей вехи в истории медицины. Ударная программа секвенирования всех генов человеческого организма обошлась примерно в 3 млрд долларов и включала в себе работу сотен ученых по всему миру. Успешное завершение проекта в 2003 г. ознаменовало начало новой эпохи в науке. Со временем у каждого человека появится личная карта генома на электронном носителе вроде CD-ROM. В этой карте будут записаны все примерно 25 000 генов данного человека, и она станет для каждого своеобразной «инструкцией по применению».

Нобелевский лауреат Дэвид Балтимор обобщил все вышесказанное одной фразой: «Сегодняшняя биология — это информационная наука». Проект ГЕНОМ Человека потребовал систематизации практических знаний в области приборостроения, методов регистрации (наблюдения), анализа данных, разработки моделей биологических систем.

Реализация этих устремлений осуществлялась с использованием современных сетей связи по передачи информационных пакетов (распределенная система обработки), исполнения работ на современных компьютерах, обладающих развитой периферией сбора данных и формирования баз знаний и баз данных.

Приборостроение  
Клиническая медицина  
Вычислительная биология  
Компьютерные информационные технологии  
Бионика  
Биоинформатика  
Генная инженерия  
Телемедицина  
Космическая медицина  
Астробиология

## ГОРИЗОНТ НАСТЮПАЮЩИХ УСПЕХОВ

(Прогноз с настоящего момента до 2030 г.)

### Геномная медицина

Движущей силой сегодняшнего взрывного развития медицины являются, в частности, квантовая теория и компьютерная революция. Квантовая теория дала человеку поразительно подробные модели молекулярной структуры — например, структуры белков и молекулы ДНК. Мы знаем, как построить молекулу жизни, атом за атомом. А секвенирование генов, которое прежде было долгой, нудной и дорогой процедурой, теперь полностью автоматизировано и производится роботами. Первоначально секвенирование всех генов в теле одного человека стоило несколько миллионов долларов. Эта процедура была настолько дорогой и длительной, что лишь горстка людей в мире (включая ученых, которые занимались совершенствованием и отладкой этой технологии) могла позволить себе обзавестись собственной геномной картой. Однако всего через несколько лет эта экзотическая технология, по всей видимости, станет доступна каждому.

Сравнительно недавно высказывалось мнение, что к 2020 г. личная карта генома будет вполне доступна и каждый желающий сможет обзавестись диском или чипом с полным описанием своих генов. Генов в человеческом организме попросту слишком много, и составление персональной геномной карты для любого человека будет стоить слишком дорого.

Проект «Геном человека» обошелся в 3 млрд. долларов, и стоимость секвенирования генов каждого отдельного человека никогда не снизится слишком сильно. Однако за короткое время закон Мура многократно снизил цены и дал возможность секвенировать ДНК с использованием роботов, компьютеров и автоматических установок.

К примеру, инженер из Стэнфордского университета Стивен Квейк (Stephen R. Quake) работал на основе последних достижений очередную роботизированную систему. Он сумел снизить стоимость полного секвенирования до 50 000 долларов и уверен, что через несколько лет она упадет до 1000 долларов. Ученые предполагают, что падение стоимости секвенирования генов до 1000 долларов может послужить сигналом к началу массового обращения за геномными картами, так что эта технология станет доступна значительной части человечества. Может быть, через несколько десятков лет процедура полного секвенирования генов будет стоить меньше 100 долларов, не дороже стандартного анализа крови.

Типичная схема аппарата для электрофореза представлен схемой на рис. 2.

Питание аппарата от батареи "Крона" или аккумулятора 7Д 0,115. В качестве индикатора можно применить любой стрелочный прибор, рассчитанный на ток 5 мА (предел для процедуры детям.). В этом случае для второго поддиапазона 50 мА (для взрослых)  $R_{ш}=2,8$  Ом. В качестве потенциометра, регулирующего выходной ток электрофореза, применен переменный резистор типа СП5-35Б, который по своим конструктивным особенностям позволяет производить плавную регулировку тока на обоих пределах.

Электроды, изготавливаются из свинцовой пластины, или другого материала, применяющегося в медицинских приборах и рассчитанного на контакт с телом человека. Они подсоединяются к

прибору через разъем, например, типа СГ-3. Работоспособность электрофореза проверяется на сопротивлении нагрузки 510 Ом, принятым в медицинской практике за эквивалент сопротивления участка кожного покрова человека. При этом максимально возможный ток в поддиапазоне "50 мА" не должен превышать 30 мА, что вполне приемлемо для получения качественной процедуры.

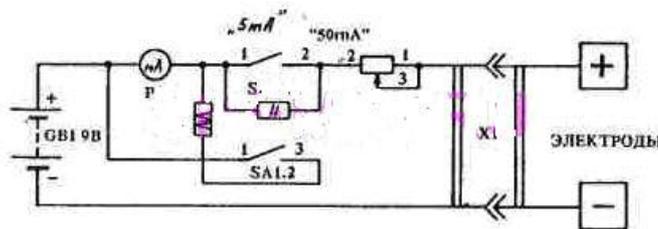


Рисунок 2 Электрическая принципиальная схема

При получении процедуры необходимо придерживаться следующего порядка: ручка потенциометра находится в крайнем левом положении, электроды отключены, переключатель поддиапазонов находится в требуемом положении. Учитывая специфику прибора, а также то, что разные медицинские препараты вводятся при помощи электрофореза с разной полярностью электродов, применять его можно только после получения консультации у врача, а также после прохождения специальной подготовки.

*Электрофорез ДНК* принципиально не отличается от типичного, а тем более от белкового электрофореза. Амплифицированную ДНК наносят на полиакриломидный или агарозный гель и включают ток. При этом начинается продвижение ДНК в геле от минуса к плюсу, и скорость этого продвижения зависит от длины молекулы и ее конфигурации. Через определенное время молекулы ДНК одинаковой длины сконцентрируются в узких зонах кюветы с гелем. Количество копий синтезированных в процессе проведения ПЦР ДНК, обычно, бывает достаточным для ее визуализации при использовании рутинного метода окрашивания ДНК этидиумом бромидом. При добавлении этого красителя к гелю полосы ДНК высвечиваются красным цветом при просмотре геля под ультрафиолетовой лампой.

## Молекулярно-генетический метод

Молекулярно-генетический метод основан на анализе нуклеиновых кислот, в первую очередь, молекул ДНК. Основной целью этих методов является диагностика мутаций, исследование их ассоциации с наследственными заболеваниями, а также выявление гетерозиготных и гомозиготных носителей мутации. По-существу, молекулярная диагностика является наиболее объективным методом верификации наследственных заболеваний. Важно подчеркнуть, что нахождение мутаций в гомозиготном или гетерозиготном состояниях соответственно при рецессивных или доминантных заболеваниях является бесспорным подтверждением диагноза. Однако в тех случаях, когда мутации не удастся обнаружить, решающее заключение при постановке диагноза сохраняется за клиницистом, так как используемые на практике методы молекулярной диагностики чаще всего не позволяют идентифицировать все возможные мутации в исследуемом гене.

Внедрению молекулярно-генетической методологии в клиническую практику способствовала разработка **метода полимеразной цепной реакции (ПЦР)** или специфической амплификации ДНК, произошедшая более 20 лет назад. Первооткрыватель этого метода Керри Мулис за свое изобретение был удостоен Нобелевской премии в 1993 году. Метод ПЦР позволяет тестировать состояния генов у отдельных индивидуумов. Его суть заключается в избирательном копиро-

вании *in vitro* небольшого фрагмента гена, в котором предположительно может быть локализована мутация, с использованием в качестве матрицы геномной ДНК обследуемого. Небольшие размеры копируемого (или амплифицируемого) фрагмента гена в сочетании с их огромным числом позволяют в дальнейшем использовать очень простые методы для анализа этого участка ДНК, выявления его особенностей у обследуемого пациента. Главными из этих методов являются электрофорез амплифицированной ДНК, ее окрашивание, разрезание специфическими ферментами – рестриктазами, и определение нуклеотидной последовательности этого фрагмента - секвенирование.

Секвенирование биополимеров (белков и нуклеиновых кислот — ДНК и РНК) — определение их аминокислотной или нуклеотидной последовательности (от лат. *sequentum* — последовательность). В результате секвенирования получают формальное описание первичной структуры линейной макромолекулы в виде последовательности мономеров **В ТЕКСТОВОМ ВИДЕ**. Размеры секвенируемых участков ДНК обычно не превышают 100 пар нуклеотидов (*next-generation sequencing*) и 1000 пар нуклеотидов при секвенировании по Сенгеру. В современных текстах описания этот параметр принято обозначать – П.Н. , или п.н. , что и означает пар нуклеотидов. При большом количестве исходного материала обозначают тысячи п.н. – т.п.н.

В результате секвенирования перекрывающихся участков ДНК, получают последовательности участков генов, целых генов, тотальной мРНК и даже полных геномов организмов.

Для секвенирования применяют методы Эдмана, Сэнгера и другие; в настоящее время для секвенирования генов обычно применяют метод Сэнгера. Обычно до начала секвенирования производят амплификацию участка ДНК, последовательность которого требуется определить, при помощи ПЦР.

ПЦР лежит в основе ДНК-диагностики любых наследственных заболеваний. Данный подход широко используется и для анализа генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию широко распространенных мультифакториальных заболеваний. В случае молекулярной диагностики инфекций амплифицируется фрагмент ДНК, специфичный для определенного возбудителя, а затем с помощью электрофореза и окрашивания на ДНК тестируется наличие этого фрагмента, а значит и самого возбудителя, в том биологическом образце, который был взят для анализа.

Использование ПЦР в судебной медицине основано на амплификации высоко изменчивых областей генома, позволяющих проводить идентификацию личности – метод геномной дактилоскопии. Преимуществом ДНК-диагностики по сравнению с биохимической или иммунологической диагностикой является использование унифицированного набора методов, практически не зависящего от целей проводимого исследования. Это методы выделения ДНК, ПЦР, электрофорез, рестрикция ДНК, гибридизация со специфическими ДНК-зондами и секвенирование. Таким образом, в пределах одной лаборатории можно заниматься ДНК- диагностикой широкого спектра заболеваний. Остановимся более подробно на ключевых методах молекулярной диагностики.

Выделение ДНК. Прежде всего, необходимо помнить, что основная масса ДНК находится в ядрах в составе хромосом в суперскрученном состоянии за счет взаимодействия с определенными белками. Таким образом, ДНК можно выделять из любого типа тканей или клеток, в которых содержатся ядра. Существует много модификаций методов выделения ДНК. На практике представляет интерес типовой метод. У человека ДНК чаще всего выделяют из лейкоцитов крови, для чего производят забор из вены от 1 до 5 мл крови.

Кровь нужно собирать в присутствии антикоагулянтов. После отстаивания крови отбирают слой, обогащенный лейкоцитами, и добавляют детергенты для разрушения мембраны клеток. С помощью мягкого центрифугирования осаждают ядра на дно пробирки. Сливают надосадочную жидкость, и к суспензии ядер добавляют детергенты, разрушающие их мембраны, а также протеолитические ферменты, разрушающие белки. Чаще всего используют протеиназу К. Таким образом ДНК выходит в раствор.

На следующем этапе необходимо отделить фракцию высокомолекулярных ДНК от низкомолекулярных соединений, таких как фрагменты белков, липиды, углеводы и т.п. Одним из спосо-

бов такого разделения является экстракция фенолом. При добавлении фенола и тщательном перемешивании низкомолекулярные соединения перейдут в фенол, который окрасится при этом в бурый цвет за счет присутствия фрагментов гемоглобина, а молекулы ДНК останутся на поверхности фенола, так как не смогут войти в этот плотный раствор.

Светлый раствор над фенолом, содержащий ДНК, отбирают и проводят несколько раундов повторных очисток фенолом с добавлением на последних этапах хлороформа. Затем можно осадить ДНК из раствора, добавляя этанол. При 700 спирта ДНК выпадает в осадок в виде аморфного образования. В таком состоянии ее можно длительно хранить при низких температурах.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) или специфическая амплификация ДНК это избирательный синтез *in vitro* большого количества копий (порядка миллиона) небольшого фрагмента ДНК размером, обычно, в сотни нуклеотидов по матричной молекуле ДНК. Для проведения ПЦР необходимо искусственно синтезировать небольшие однонитевые молекулы ДНК размером от 15 до 30 нуклеотидов, комплементарные концам амплифицируемого фрагмента ДНК. Эти молекулы носят название праймеры. Они служат «затравкой» для синтеза ДНК и потому определяют его специфичность. ПЦР проводится в специальных одноразовых пробирках в очень небольшом объеме, не превышающем, обычно, 50 мкл. В этот объем определенного буфера добавляют матричную ДНК (ДНК обследуемого), два типа искусственно синтезированных на коммерческой основе праймеров, фермент комплементарного синтеза ДНК – термофильную ДНК-полимеразу, выделенную из термофильных бактерий и потому способную выдерживать высокие температуры, и 4 типа дезокситрифосфатов (dNTP), которые служат в качестве строительного материала для синтеза ДНК.

На первом этапе матричную ДНК переводят в однонитевую форму путем нагревания раствора выше 950 в течение нескольких минут. Затем начинают циклически чередовать три кратковременные процедуры, длящиеся несколько десятков секунд: (1) отжиг или посадка праймеров – это происходит при охлаждении раствора до температуры, оптимальной для образования дунитевой структуры матричной ДНК с праймерами; (2) синтез ДНК, начиная с праймера – это происходит при повышении температуры раствора до значений, оптимальных для работы термофильной ДНК-полимеразы и (3) денатурация синтезированной ДНК – достигается повышением температуры раствора свыше 900 для перехода ДНК в однонитевую форму. Затем все повторяют, начиная с процедуры (1).

Таким образом, при каждом цикле смены температур, происходит удвоение участка ДНК, расположенного между праймерами, причем длина этого участка в точности соответствует расстоянию между внешними концами праймеров. После проведения 25-30 подобных циклов количество вновь синтезированных фрагментов ДНК достигает или даже превышает миллион копий. Выбор программы смены температур и длительности каждой из процедур цикла, наряду с выбором праймеров и буфера, зависят от длины и специфики амплифицируемого фрагмента ДНК. Эти параметры и определяют искусство проведения ПЦР, и очень часто они подбираются эмпирически. Циклическая смена температур производится автоматически в приборе, который называется амплификатор ДНК или термоциклер. Таким образом, ПЦР простой в исполнении, не дорогостоящий, высокоточный и современный метод молекулярной диагностики.



ДНК-амплификаторы серии «Mastercycler nexus» представляют собой высококачественный лабораторный инструмент для решения разнообразных повседневных задач проведения полимеразных цепных реакций (ПЦР) с высокой точностью и высокой воспроизводимостью результатов, как в практических производственных, так и академических исследовательских целях.

Ключ к последним достижениям в этой области — рационализация процедуры секвенирования. Исследователь Квейк сравнивает цепочки исследуемой ДНК с аналогичными цепочками, которые были уже прочитаны у других пациентов. Он разбивает геном на кусочки, содержащие по 32 бита информации, затем компьютерная программа сравнивает эти фрагменты с уже прочитанными геномами других людей. Известно, что ДНК всех людей почти идентична, различия составляют в среднем менее 0,1%. Это означает, что компьютер может быстро найти среди 32-битных фрагментов соответствующие.

Квейк стал восьмым человеком в мире, чей геном был полностью прочитан. В этом проекте у него был и личный интерес, поскольку он хотел проверить свой геном на признаки сердечно-сосудистых заболеваний. К несчастью, его геном свидетельствует о том, что он действительно унаследовал не самый удачный вариант одного из генов, связанный с сердечным заболеванием. «Чтобы рассматривать собственный геном, нужно обладать крепкими нервами», — пожаловался Квейк.

В настоящее время существует реальная возможность секвенирования генома человека. По прошествии некоторого времени после анализа все данные пишутся на CD диск. Данные это — руководство к сборке организма или отдельных его частей. В принципе на основе таких данных можно собрать копию уже имеющегося организма.

В этой теме повествования есть интересные мысли. В первую очередь стоит обратить внимание на факт ознакомления самого индивида со схемой сборки копии. Полагая, что некоторые аспекты этой схемы могут быть понятны даже не посвященному человеку в тонкости био сборок клеток, становится ясно, что это может составлять определенную психологическую нагрузку. Действительно, такое прочтение собственного природного досье может вскрыть явные предрасположенности к заболеваниям, осложнениям психики. Кроме того, возможность просмотреть всех предшествующих по материнской или отцовской линии родственников создает известный интеллектуальный образ для дальнейших размышлений.

Современные аналитические средства и база данных о подобных исследованиях позволяет посмотреть где на земле живут люди с подобным набором генного материала, где они проживали в прошлом. Эти сопоставления проводят по генетической карте. Может оказаться что точки на карте показывают след древних миграций предков матери, протянувшийся в прошлое на тысячи лет. На этом этапе размышлений возникает отчетливая мысль, что предки не оставили записей о своих перемещениях в эти древние времена, но карта их передвижений, как ни странно, оказалась прочно вписана в кровь и ДНК исследуемого человека. Можно проследить и происхождение отца. Если митохондриальные гены передаются в неизменном виде от матери к дочери, то Y-хромосома, наоборот, передается от отца к сыну. Так что, анализируя эти гены, можно проследить за предками человека по материнской и отцовской линии.

Представляется, что в недалеком будущем многие люди испытают такое же странное чувство, взяв в руки диск с «чертежами» своего тела и прочитав самые сокровенные его тайны, включая скрытые в геноме опасные болезни и древние миграционные маршруты предков.

Но для ученых все это — первые шаги новой области науки, получившей название биоинформатики. Ее основа — сканирование и анализ геномов тысяч живых организмов при помощи компьютеров. К примеру, если ввести в компьютер данные о геноме нескольких сотен человек, страдающих определенной болезнью, может быть, получится вычислить точное расположение поврежденного участка ДНК. В настоящее время многие мощные компьютеры в мире задействованы именно в биоинформационных исследованиях и заняты анализом миллионов генов, содержащихся в растениях и животных, а также поиском среди них определенных ключевых генов.

Сегодня полицейские художники могут воссоздать приблизительный скульптурный портрет жертвы преступления по черепу. Не исключено, что в будущем компьютер сможет реконструировать черты лица человека по каплям его крови или частицам перхоти. Тот факт, что однойцевые

близнецы очень похожи внешне, означает, что черты лица человека в значительной степени определяются генетическими, а не внешними факторами.

### Эскиз визита к врачу

Как уже говорили, визит к врачу в будущем радикально поменяется. Общаясь с доктором посредством настенного интернет-экрана, вы, вероятно, будете иметь дело с компьютерной программой. В вашей ванной комнате будет установлено больше датчиков, чем в современной больнице, и они смогут без труда и шума обнаружить раковые клетки за несколько лет до возникновения опухоли. К примеру, около половины всех случаев обычного рака связаны с мутацией гена p53, которую можно без труда обнаружить при помощи таких датчиков.

При появлении первых признаков рака вам будет сделана инъекция специальных наночастиц, которые попадут в кровь и, подобно умным бомбам, доставят противораковые лекарства непосредственно к месту расположения раковых клеток. Сегодняшняя химиотерапия покажется нам такой же примитивной, какими сейчас кажутся медицинские пиявки прошлого и позапрошлого веков.

Если «врач» на вашем настенном экране не сможет вылечить болезнь или травму какого-то органа, вы сможете вырастить для себя новый орган. На сегодняшний день только в США в очереди на пересадку различных органов «стоит» 91 000 человек. Все они ждут одного — чтобы нашелся донорский орган на замену. Каждый день 18 человек из этой очереди умирает, так и не дождавшись спасения.



Бруно Винсент (Bruno Vincent), Getty Images

В будущем у нас появятся трикордеры, как в «Звездном пути», которые смогут диагностировать почти любую болезнь; с изобретением портативных МРТ-сканеров и ДНК-чипов это станет вполне возможным

В будущем, если виртуальный врач обнаружит какое-то нарушение в одном из ваших органов, он сможет заказать новый орган, который будет выращен на специальной фабрике непосредственно из ваших собственных клеток.

Одной из самых «горячих» областей медицины на сегодня является так называемая «тканевая инженерия», цель которой — сделать возможной «мастерскую» по изготовлению запасных частей для человеческого тела.

### **Стволовые клетки**

Следующий шаг — применение технологии стволовых клеток. На данный момент все человеческие органы выращиваются не из стволовых клеток, а из обычных, только специальным образом обработанных, чтобы они могли размножаться внутри матрицы. В ближайшем будущем, вероятно, можно будет непосредственно использовать здесь технологию стволовых клеток.

Стволовые клетки — это «мать всех клеток», они способны менять свою структуру и превращаться в клетки любого типа. Каждая клетка в нашем теле несет в себе полный генетический код, необходимый для строительства тела целиком. Однако по мере созревания клетки специализируются, так что многие гены в них становятся неактивными, как бы выключаются. В клетке кожи, к примеру, имеются все гены, необходимые для превращения в кровь, но они выключены; ненужные гены отключились в тот момент, когда зародышевая клетка стала взрослой клеткой кожи.

Зародышевые стволовые клетки всю свою жизнь сохраняют способность превращения в клетки любого типа. Ученые ценят их выше, но одновременно вопрос работы с ними куда более противоречив, поскольку для извлечения таких клеток зародышем приходится жертвовать, а здесь, естественно, возникают этические вопросы.

Потенциально при помощи стволовых клеток можно излечивать множество болезней, таких как диабет, сердечные заболевания, болезни Альцгеймера и Паркинсона и даже рак. Более того, трудно придумать болезнь, в лечении которой стволовые клетки не могли бы сыграть существенную роль. В частности, активные исследования в настоящее время идут в области лечения травм позвоночника и спинного мозга, которые когда-то считались совершенно неизлечимыми.

Одно из подразделений правительства США остро заинтересовано в скорейшем развитии тканевой инженерии, и это подразделение — Вооруженные силы США. В прежних войнах боевые потери армии были ужасающими, списочный состав целых полков и батальонов уменьшался разом на порядок, многие умирали от ран. Теперь медицинские эвакуотряды быстрого реагирования перевозят раненых из Ирака и Афганистана в Европу или Соединенные Штаты, где солдаты получают высококвалифицированную медицинскую помощь. Коэффициент выживания среди солдат резко вырос — и одновременно с этим резко выросло число солдат, потерявших руки или ноги. Вследствие этого приоритетной задачей армии США стал поиск способа выращивания частей тела на замену утраченным.

В Институте регенеративной медицины Вооруженных сил было сделано серьезное открытие, связанное с использованием совершенно нового метода выращивания органов. Ученые давно знали, что саламандры обладают замечательными способностями к регенерации и могут отрастить новые конечности взамен утраченных. Конечности отрастают заново, потому что стволовые клетки саламандры получают соответствующую команду. Исследованием одной из плодотворных теорий на сей счет занимается Стивен Бадилак (Stephen Badylak) из Университета Питтсбурга, которому удался эксперимент по отрастиванию утраченных кончиков пальцев. Его команда разработала «эльфийский порошок», обладающий чудесной силой стимулировать рост тканей. Порошок этот изготавливается не из клеток, а из внеклеточной матрицы, существующей между клетками.

Эта матрица играет решающую роль, поскольку в ней содержатся сигналы, которые доносят до стволовых клеток команду расти определенным образом. Если этим порошком посыпать отрезанный кончик пальца, он простимулирует восстановление не только самого пальца, но и ногтя, и в результате получится почти идеальная копия первоначального пальца. Таким образом, Бадилаку и его команде удалось нарастить на пальце до трети дюйма мягких тканей и ногтя. Следующая цель — продолжать этот процесс и посмотреть, отрастет ли под действием порошка целая человеческая конечность, как у саламандры.

### **Клонирование**

Если можно выращивать отдельные органы человеческого тела, то нельзя ли вырастить целого человека — создать точную генетическую копию, клона? Ответ: да, в принципе можно, но пока этого никто не делал, несмотря на многочисленные сообщения.

Клоны — любимая тема голливудских фильмов, но там, как правило, о науке особенно не беспокоятся. В фильме «Шестой день» герой Арнольда Шварценеггера сражается с плохими парнями, которые каким-то образом овладели искусством клонирования человека. Что еще важнее, они придумали способ копировать личность вместе с памятью и вставлять все это в готового клона. Когда Шварценеггеру удается устранить одного плохого парня, на его место тут же встает другой, с той же личностью и теми же воспоминаниями. Ситуация еще больше усложняется, когда герой узнает, что без его ведома был создан его собственный клон. (На самом деле при клонировании животного память не клонируется.)

Тема клонирования попала в заголовки мировых газет в 1997 г., когда Ян Вилмут из Рослинского института при Университете Эдинбурга сумел клонировать овечку Долли. Он взял клетку взрослой овцы, извлек из нее ядро с содержащейся в нем ДНК и поместил это ядро в пустую яйцеклетку. Вилмут добился главного: создал генетическую копию оригинала. Я однажды спросил, думал ли он о том, какая медийная буря поднимется вокруг его исторического достижения. Он ответил: нет. Он ясно представлял медицинское значение своей работы, но серьезно недооценивал интерес публики к подобным событиям.

Вскоре научные группы по всему миру начали повторять эксперимент Вилмута. Было клонировано немало самых разных животных, включая мышей, коз, кошек, свиней, собак, лошадей и крупный рогатый скот. Я ездил со съемочной группой BBC на ферму Рона Маркесса (Ron Macquess) под Далласом (Техас). Там находится одно из крупнейших в стране хозяйств, где разводят клонированный скот. На ранчо Маркеса я с изумлением увидел клонированных животных первого, второго и даже третьего поколения — клонов клонов клонов.

Но даже если считать, что клонирование человека станет возможным, против него имеются серьезные социальные возражения. Во-первых, многие религии восстанут против клонирования человека, точно так же как в 1978 г., когда Луиза Браун стала первым в истории ребенком, зачатым в пробирке, католическая церковь восстала против внематочного оплодотворения. Это означает, что будут приняты законы, запрещающие клонирование человека или по крайней мере жестко его регулирующие. Во-вторых, коммерческий спрос на клонирование человека будет очень невелик.

Как максимум, даже если эта операция станет законной, клоны составят совсем небольшую долю человечества. В конце концов, среди нас уже есть клоны в форме однойцевых близнецов (и тройняшек), так что новизна этого явления будет весьма относительной и нездоровый интерес к нему со временем спадет.

Первоначальный спрос на детей из пробирки был огромен — ведь бесплодных пар очень много. Но кто захочет клонировать человека? Может быть, родители, оплакивающие смерть ребенка. Или, еще вероятнее, пожилой богач на смертном одре, не имеющий наследников — по крайней мере таких наследников, которым он захочет что-то оставить, — и мечтающий завещать все свои деньги возрожденному себе самому, чтобы начать все заново.

Так что в будущем, несмотря на возможные запрещающие законы, человеческие клоны, вероятно, появятся. Однако они составят лишь ничтожную долю человечества, и социальные последствия клонирования будут невелики.

## Генная терапия

Фрэнсис Коллинз (Francis Collins), директор Национального института здравоохранения и человек, руководивший историческим правительственным проектом «Геном человека», рассказал мне, что «у каждого из нас имеется с полдюжины искореженных генов». В далеком прошлом человеку приходилось безмолвно страдать от этих часто смертельных генетических дефектов. В будущем, сказал он, мы сможем устранять многие из них при помощи генной терапии.

Генетические заболевания преследовали человечество с незапамятных времен, а в ключевые моменты истории, возможно, даже оказывали влияние на ее ход. Так, близкородственные браки среди царствующих фамилий Европы привели к тому, что наследственными генетическими болезнями страдали целые поколения знати. К примеру, Георг III Английский, скорее всего, страдал

острой перемежающейся порфирией, которая вызывает временные приступы безумия. Некоторые историки считают, что это осложнило его отношения с североамериканскими колониями, подтолкнув их к объявлению в 1776 г. независимости от Англии.

Королева Виктория была носителем гена гемофилии, вызывающего неконтролируемые кровотечения. У нее было девять детей, многие из которых вступили в брак с представителями других правящих домов Европы, таким образом эта «королевская болезнь» распространилась по всему континенту. В России правнук королевы Виктории Алексей, сын царя Николая II, страдал от гемофилии, которую, согласно легенде, умел временно облегчать загадочный Распутин. Этот «безумный монах» получил достаточно власти, чтобы парализовать русскую аристократию и задержать нужные стране реформы; как предполагают некоторые ученые, большевистская революция 1917 г. — отчасти его вина.

Однако в будущем генная терапия сможет излечить многие из 5000 известных генетических заболеваний, такие как фиброзно-кистозная дегенерация (поражающая уроженцев Северной Европы), болезнь Тея-Сакса (поражающая восточноевропейских евреев) или серповидно-клеточная анемия (которой страдают афроамериканцы). Уже в ближайшем будущем можно будет излечивать многие генетические болезни из тех, что вызываются мутацией одного гена.

**Генная терапия бывает двух типов: соматическая и генеративная.**

**Соматическая генотерапия** предусматривает исправление поврежденных генов у одного конкретного человека. Со смертью пациента терапевтический эффект заканчивается. Более противоречива генотерапия второго типа — **генеративная**, где исправляются поврежденные гены, в том числе и половых клеток, так чтобы исправленный ген мог быть передан следующему поколению и сохранился надолго, почти навсегда.

Лечение генетического заболевания следует по долгому, но хорошо отработанному пути. Сначала необходимо найти людей, ставших жертвами определенного генетического заболевания, и тщательно проследить их родословные на много поколений назад. Анализируя гены пациентов, надо попытаться определить точное положение гена, который мог оказаться поврежденным.

Затем следует взять здоровую версию этого же гена и вживить ее в «вектор» (обычно это безвредный вирус), после чего ввести его пациенту. Вирус быстро вставляет «правильный ген» в клетки пациента и — потенциально — излечивает болезнь.

К 2001 г. начались или планировались испытания более чем 500 вариантов генной терапии. Но дело продвигается медленно, а испытания дают противоречивые результаты. Одна проблема состоит в том, что тело часто путает безвредный вирус, содержащий «правильный ген», с вирусом опасным и начинает атаку. При этом возникают побочные эффекты, которые могут свести на нет действие правильного гена. Другая проблема заключается в том, что далеко не всем вирусам удастся корректно встроить нужный ген в клетки человеческого тела, и клетки не могут производить нужный белок в необходимом количестве.

Рак и сам по себе является одной из главных мишеней генной терапии. Почти половина всех случаев обычного рака связана с повреждением одного **гена p53**. Это длинный и сложный ген, что повышает вероятность его повреждения под воздействием окружающей среды или химических факторов. Проводится множество экспериментов, цель которых — ввести пациентам здоровый **ген p53**. К примеру, известно, что табачный дым вызывает характерные мутации в трех хорошо известных зонах этого гена. Таким образом, если мы научимся заменять поврежденный ген здоровым, то однажды мы, скорее всего, сможем излечивать определенные формы рака легких.

Прогресс в области генной терапии рака идет медленно, но верно. В 2006 г. ученые Национального института здравоохранения в Мэриленде сумели вылечить метастатическую меланому — форму рака кожи — при помощи генетически измененных Т-лимфоцитов (Т-киллеров), нацеленных специально на раковые клетки. Это первое исследование, доказывающее, что генную терапию можно использовать против некоторых форм рака. А в 2007 г. врачи Университетского колледжа и глазной больницы Мурфилдс в Лондоне смогли посредством генной терапии вылечить одну из форм наследственного заболевания сетчатки (вызываемого мутациями гена RPE65).

Тем временем некоторые супружеские пары не ждут появления методов генной терапии на рынке, а берут свою судьбу и свое генетическое наследие в собственные руки. При оплодотворе-

нии в пробирке пара может получить сразу несколько оплодотворенных зародышей. После этого каждый из зародышей можно проверить на конкретное генетическое заболевание, а затем выбрать и подсадить матери тот из них, который достоверно от него свободен. Таким образом, даже не используя дорогостоящих технологий и методов генной терапии, можно постепенно избавиться от значительного числа генетических заболеваний. Но можно сказать почти наверняка, что одна болезнь — рак — останется смертельно опасной на протяжении всего XXI в.

### **Генная терапия**

Несмотря на недостатки и неудачи генотерапии, исследователи уверены, что в ближайшие десятилетия эта область медицины будет стабильно развиваться. Многие считают, что к середине века генотерапия станет обычным методом лечения целого ряда генетических заболеваний. Успехи, уже достигнутые учеными в экспериментах на животных, со временем распространятся и на человека.

До сих пор генная терапия была направлена лишь на болезни, вызываемые мутацией одного-единственного гена. Именно эти заболевания будут излечены первыми. Однако не секрет, что многие заболевания вызываются мутациями нескольких генов и, кроме того, действием определенных внешних факторов. Подобные болезни лечить намного труднее, но к ним относятся такие серьезные и распространенные заболевания, как диабет, шизофрения, болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также многие сердечные заболевания. Все они имеют генетическую основу, но связаны с мутациями не одного, а нескольких генов. К примеру, бывает, что один из однояйцевых близнецов страдает шизофренией, а другой нормален.

Разные ученые уже не раз объявляли, что путем исследования генетической истории нескольких семей им удалось выделить гены, связанные с шизофренией. Однако результаты таких работ, как правило, невозможно проверить при помощи независимых исследований. Так что либо заявленные результаты в большинстве своем ошибочны, либо шизофрения связана со множеством разных генов. К тому же здесь, судя по всему, задействованы еще и внешние факторы.

К середине века генная терапия должна стать общепринятым методом лечения, по крайней мере для болезней, вызываемых повреждением одного гена. Но не исключено, что пациентам мало будет просто исправить дефектные гены. Вполне возможно, что они захотят их улучшить.

### **Дети по спецпроекту**

К середине века ученые перейдут от простой починки сломанных генов к их усилению и улучшению. Человеку испокон веков хотелось обрести сверхчеловеческие способности; в этом не сложно убедиться, обратившись к греческим и римским мифам, а также заглянув в обычные наши сны. Великий герой Геракл, один из популярнейших греко-римских полубогов, получил свою невероятную мощь не в результате упорных занятий и правильного питания, а просто как сын божества — т. е. от божественных генов. Его мать, смертная красавица Алкмена, однажды удостоилась внимания Зевса, который вступил с ней в связь под видом ее собственного мужа. Когда она забеременела, Зевс объявил, что ребенок станет великим воином. Однако супруга Зевса Гера приревновала его к смертной и тайно решила умертвить ребенка, задержав его рождение. Алкмена чуть не умерла в муках во время долгих родов, но в последнюю минуту заговор Геры был раскрыт и у Алкмены родился необычайно крупный младенец. Наполовину человек, наполовину бог, Геракл унаследовал божественную силу отца и совершил множество героических, легендарных подвигов.

В будущем мы, может быть, и не научимся создавать божественные гены, но наверняка сможем создавать гены, которые обеспечат человеку сверхчеловеческие способности. Однако, подобно рождению Геракла, до появления такой технологии ученым предстоит преодолеть множество трудностей.

Тем не менее к середине века «дети по спецпроекту» могут стать реальностью. Как сказал гарвардский биолог Э. Уилсон, «*Homo sapiens*, первый истинно свободный вид, вскоре оставит позади естественный отбор — силу, создавшую нас... Скоро мы должны будем заглянуть глубоко в себя и решить, какими мы хотим стать».

Уже сегодня ученые понемногу начинают разбираться в генах, отвечающих за базовые функции организма. К примеру, в 1999 г. был выделен ген «умной мыши», заметно улучшающий

память и сообразительность мышей. Мыши, обладающие таким геном, лучше проходят лабиринты и лучше запоминают.

Ученые Принстонского университета, в частности Джозеф Цянь (Joseph Tsien), создали линию генетически измененных мышей, у которых есть дополнительный ген под названием NR<sub>2</sub>B, помогающий запустить производство нейротрансмиттера N-метил-D-аспартата (NMDA) в передней части мозга мыши. Создатели умных мышей окрестили их Дуги-мышами (в честь героя юмористического телесериала маленького доктора Дуги Хаузера).

Умные мыши обгоняют обычных мышей по многим тестам. В одном эксперименте мышь помещают в емкость с непрозрачной водой, где она должна отыскать скрытую платформу, на которой можно отдохнуть. Обычная мышь каждый раз забывает, где находится эта платформа, и начинает беспорядочно плавать по бассейну, тогда как умная мышь с первой попытки плывет прямо к платформе. Если мыши показывают два объекта, старый и новый, то обычная мышь не обращает внимания на новый объект, а умная мгновенно замечает его присутствие.

Важнее всего то, что ученые понимают, как именно работают гены умной мыши: они регулируют синапсы мозга. Если представить себе мозг как разветвленную сеть платных дорог, то синапсы в ней играют роль пунктов взимания дорожных сборов. Если цена проезда слишком высока, машины не могут проехать; движение информации в мозгу прекращается. Но если цена невысока, машины могут проехать, а сообщения — пройти назначенным маршрутом. Нейротрансмиттеры, такие как NMDA, снижают «цену проезда» и облегчают прохождение сигналов через синапсы. У умной мыши две копии гена NR<sub>2</sub>B, которые способствуют производству нейротрансмиттера NMDA.

Умные мыши подтверждают правило Хебба: **обучение происходит тогда, как в мозге усиливаются определенные нервные пути**. Вообще говоря, эти пути можно усилить через регуляцию синапсов, соединяющих соответствующие нервные волокна, что облегчает прохождение сигналов через синапс.

Возможно, результаты этих исследований помогут объяснить некоторые особенности процесса обучения. Известно, что стареющие животные в значительной мере утрачивают способность к обучению. Это явление можно увидеть всюду в животном мире. Возможно, объясняется это тем, что ген NR<sub>2</sub>B с возрастом теряет активность.

Кроме того, согласно всё тому же правилу Хебба, воспоминания закрепляются в мозгу, когда между нейронами возникают сильные связи. Возможно, это действительно так, поскольку активация рецептора NMDA как раз и создает сильные связи между нейронами.

*В 1949 физиолог Дональд Олдингс Хебб написал книгу "Организация сознания". В этой книге он попытался объяснить, как нейроны человеческого мозга могут обучаться. Его теория получила впоследствии название "Обучение Хебба". В основе правил обучения для сети Хопфилда легли именно исследования Дональда Хебба.*

*Нейронная сеть Хопфилда — полносвязная нейронная сеть с симметричной матрицей связей. В процессе работы динамика таких сетей сходится (конвергирует) к одному из положений равновесия. Эти положения равновесия являются локальными минимумами функционала, называемого энергией сети (в простейшем случае — локальными минимумами отрицательно определённой квадратичной формы на n-мерном кубе). Такая сеть может быть использована как ассоциативная память, как фильтр, а также для решения некоторых задач оптимизации. В отличие от многих нейронных сетей, работающих до получения ответа через определённое количество тактов, сети Хопфилда работают до достижения равновесия, когда следующее состояние сети в точности равно предыдущему: начальное состояние является входным образом, а при равновесии получают выходной образ.*

## Ген могучей мыши

Кроме «гена умной мыши» ученым удалось выделить «ген могучей мыши», который увеличивает мышечную массу и делает мышь похожей на переразвитого культуриста. Впервые этот ген был обнаружен у мыши с необычайно развитой мускулатурой. Теперь ученые понимают, что ключевыми здесь являются гены миостатина, задача которых — сдерживать рост мышц. В 1997 г. ученые обнаружили, что, если заблокировать у мыши ген миостатина, ее мышцы разовьются сильнее обычного.

Еще одно открытие было сделано вскоре после этого в Германии при исследовании новорожденного мальчика с необычайно развитыми мышцами бедер и плеч. Ультразвуковое исследование показало, что мышцы этого мальчика были вдвое больше нормальных. Секвенирование генов младенца и его матери (профессиональной спортсменки-спринтерши) выявило наличие похожих генетических структур. Более того, анализ крови мальчика показал полное отсутствие миостатина.

Ученые Медицинской школы при Университете Джонса Хопкинса решили связаться с пациентами, страдающими дегенеративными мышечными расстройствами, — полученные результаты могли оказаться для них полезными. Однако, к сильному разочарованию ученых, половина телефонных звонков в их офис поступала от бодибилдеров, мечтавших о том, чтобы чудесный ген помог им нарастить громадные мускулы. Эти люди совершенно не думали о последствиях. Может быть, они вспоминали феноменальный успех Арнольда Шварценеггера, который признался, что в начале своей звездной карьеры не брезговал стероидами. Ген миостатина и способы его подавления вызвали такой общественный интерес, что даже Олимпийский комитет вынужден был создать специальную комиссию для выяснения всех обстоятельств. В отличие от стероидов, которые несложно обнаружить при помощи химических анализов, этот новый метод связан с генами и белками, за производство которых они отвечают, и обнаружить следы его применения гораздо сложнее. Исследования однояйцевых близнецов, разделенных сразу после рождения, показывают, что многие самые разные поведенческие черты обусловлены генетически. Вообще говоря, эти исследования показывают, что примерно на 50% поведение близнецов определяется генетикой, а другая часть — окружающей средой. Среди генетически обусловленных черт — память, вербальное и пространственное мышление, скорость обработки информации, экстраверсия и склонность к поиску острых ощущений.

В настоящее время даже формы поведения, которые прежде считались сложными, начинают раскрывать свои генетические корни. К примеру, степные полевки моногамны, а лабораторные мыши неразборчивы в связях. Ларри Янг из Университета Эмори потряс мир биотехнологий; он показал, что при помощи переноса одного гена степной полевки можно создать мышь, которая будет демонстрировать моногамные черты. У каждого вида мышей своя версия определенного рецептора для одного из пептидов мозга, связанного с социальным поведением и поиском партнера. Янг ввел ген, отвечающий за производство этого рецептора, от степной полевки обычной мыши и обнаружил, что мышь стала демонстрировать поведение, характерное скорее для моногамных полевок.

«Несмотря на то что в эволюции такой сложной социальной формы поведения, как моногамия, скорее всего, было задействовано множество генов, — говорит Янг, — изменение в экспрессии одного-единственного из них может заметно повлиять на экспрессию отдельных компонентов этой формы поведения, к примеру на поиск партнера».

Может оказаться, что депрессия и счастье тоже имеют генетические корни. Давно известно, что существуют люди, которые умеют оставаться счастливыми даже среди трагических событий. Они во всем видят светлую сторону и не пасуют перед проблемами, которые опустошают других людей. Как правило, такие люди к тому же отличаются завидным здоровьем. Гарвардский психолог Дэниел Гилберт (Daniel Gilbert) рассказал мне, что существует теория, которая все это объясняет. Согласно этой теории, у каждого из нас при рождении есть «опорная точка счастья». На протяжении жизни наше психологическое состояние, естественно, меняется, но средний уровень определяется генетически и задается при рождении. В будущем, возможно, ученые найдут способ сдвигать опорную точку при помощи лекарств или методов генотерапии; понятно, что особенно важно это для тех, кто страдает хронической депрессией.

## Побочные эффекты биотехнологической революции

К середине века ученые сумеют выделить многие одиночные гены, контролирующие различные человеческие качества, и научатся воздействовать на них. Это не означает, однако, что достижения ученых сразу же принесут пользу человечеству. Впереди еще останется долгая и трудная работа по исключению побочных эффектов и нежелательных последствий, на которую может уйти не один десяток лет.

Вспомним, к примеру, Ахиллеса. Этот древний герой был неуязвим в бою и возглавлял победоносных греков в эпическом сражении с троянцами. Однако у его силы был фатальный недостаток. В свое время, чтобы сделать сына неуязвимым, мать окунула младенца Ахиллеса в воды волшебной реки Стикс. При этом она держала малыша за пятку, которая, к несчастью, не подверглась действию чудесных вод и осталась уязвимой. В результате в ходе Троянской войны Ахиллес был убит стрелой в пятку.

Сегодня ученые пытаются понять, нет ли у новых линий животных, создаваемых в генетических лабораториях, скрытой ахиллесовой пяты. К примеру, существует уже порядка 33 линий умных мышей с улучшенной памятью и сообразительностью. Однако есть и неожиданный побочный эффект: страх иногда буквально парализует умных мышей. Вероятно, это следствие улучшенной памяти. Если таких мышей подвергают чрезвычайно мягкому действию электрического тока, они дрожат от страха. «Создается впечатление, что они помнят слишком многое», — говорит Алчино Силва (Alcino Silva) из Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе, создавший собственную линию умных мышей. Теперь ученые понимают, что для нормальной жизни в этом мире и организации знаний забывать так же важно, как помнить. Возможно, для оптимальной организации знаний нужно, чтобы мы вовремя избавлялись от большого количества информации.

История умных мышей напоминает один известный случай, имевший место в 1920-е гг. в России и описанный русским неврологом А. Р. Лурией. Это история человека с фотографической памятью. К примеру, «Божественную комедию» Данте этот человек, не зная языка, запомнил дословно с голоса после одного прочтения. Вообще, это качество очень помогало ему в работе — он был газетным репортером, — но вот с пониманием постоянно возникали проблемы. Лурия замечает: «Ошеломляющее число факторов мешало ему понимать прочитанное: каждое выражение порождало образ; образы непрерывно конфликтовали между собой».

Ученые считают, что между забыванием и запоминанием должен быть определенный баланс. Если забывать слишком многое, можно, конечно, забыть боль предыдущих ошибок, но при этом забудутся также ключевые факты и умения. Если слишком многое помнить, то легко запоминать важные подробности, но непрощенная память о прошлых страданиях и неудачах может оказаться парализующей. Только разумное равновесие между двумя процессами может породить оптимальное отношение к жизни.

Одни говорят, что «заказные» гены нужны, чтобы сделать нас более здоровыми и счастливыми. Другие — что следует разрешить косметические улучшения. Главный вопрос заключается в том, насколько далеко при этом можно зайти. Во всяком случае, контролировать распространение «заказных» генов, улучшающих внешний вид и способности, будет все труднее. Мы не хотим, чтобы род человеческий разделился на генетические фракции — улучшенных и неулучшенных, — но обществу придется решать демократическим путем, насколько далеко следует развивать эту технологию.

Вероятно, будут приняты законы, регулирующие применение генетических методов; возможно, разрешено будет пользоваться генной терапией для лечения болезней и улучшения состояния здоровья, что позволило бы человеку вести продуктивную жизнь, но жестко ограничено применение ее в чисто косметических целях. Это означает, по всей видимости, что со временем появится черный рынок, где можно будет приобрести соответствующие услуги в обход закона; так или иначе, человечеству придется приспосабливаться к ситуации, когда некоторая часть населения будет генетически модифицированной.

Скорее всего, в большинстве случаев это не станет катастрофой. Уже сегодня можно пользоваться пластической хирургией для улучшения внешности, так что генетическая инженерия в этой области может и не понадобиться. Но кто-нибудь может попытаться изменить таким образом

собственную личность. Вероятно, поведение человека определяется множеством генов, которые взаимодействуют между собой сложным образом, так что игры с бихевиоральными генами могут вызвать непредусмотренные побочные эффекты. Чтобы разобраться в них, потребуются десятки лет.

Но что же можно сказать о самом главном генетическом улучшении — о продлении срока человеческой жизни?

## **ДАЛЕКОЕ БУДУЩЕЕ (2070–2100 гг.)**

### **Обратить время вспять**

В истории человечества были люди — короли и вожди, — которые обладали властью над целыми империями. Но была одна вещь, над которой никто не был властен. Речь идет о возрасте, о старении. Неудивительно, что поиск бессмертия — одна из старейших задач человечества.

Многие древние цари — как император Цинь, объединивший Китай около 200 г. до н.э., — отправляли громадные флотилии на поиски Фонтана юности, но успеха не добились. (По легенде, император Цинь не велел своей флотилии возвращаться без тайны бессмертия. Моряки не смогли отыскать Фонтан юности, но побоялись вернуться с известием о неудаче и вместо этого основали Японию.)

Ученые долгое время считали, что продолжительность жизни фиксирована и неизменна и что науке не под силу что-либо здесь изменить. Однако в последние годы это убеждение рухнуло под напором поразительных экспериментальных данных; в этой области произошла настоящая революция. Если в прежние времена геронтология представляла собой тихую заводь в бурной реке биологической науки, то теперь это одно из наиболее активно развивающихся направлений. На исследования в этой области тратятся сотни миллионов долларов, и уже близки, похоже, первые коммерческие результаты.

В настоящее время ученые разгадывают глубочайшие тайны процессов старения, и генетика призвана сыграть в этом процессе не последнюю роль. В животном царстве мы встречаем самую разную продолжительность жизни. К примеру, наша ДНК отличается от ДНК наших ближайших генетических родственников, шимпанзе, всего на 1,5%, но живем мы в полтора раза дольше. Возможно, анализ горсточки генов, отделяющих нас от этих приматов, поможет нам разобраться, почему человек живет настолько дольше, чем шимпанзе.

Так возникла «универсальная теория старения», соединившая отдельные нити исследований в единое логически последовательное полотно. Ученые теперь знают, что представляет собой старение: это накопление ошибок на генетическом и клеточном уровне. Ошибки накапливаются различными путями. К примеру, обмен веществ порождает свободные радикалы и окислительные процессы, нарушающие тонкую молекулярную механику наших клеток и вызывающие старение; ошибки могут накапливаться в виде молекулярных обломков, которые скапливаются внутри и снаружи клеток.

Накопление генетических ошибок — побочный продукт Второго начала термодинамики: полная энтропия системы (т. е. хаос) всегда возрастает. Именно поэтому ржавление, гниение, разложение и тому подобные процессы — универсальная черта всякой жизни. Второе начало незыблемо. Все в мире, начиная от полевых цветов и наших тел до самой Вселенной, обречено на старение и умирание.

Однако в законе имеется маленькая, но очень важная лазейка; в нем утверждается, что *полная* энтропия системы всегда возрастает. Это означает, что на самом деле можно уменьшить энтропию и повернуть процесс старения вспять в одном месте — если, конечно, где-то в другом месте энтропия при этом возрастет. Можно помолодеть за счет того, что где-то что-то при этом будет разрушено. (Именно на это намекает известный роман Оскара Уайльда «Портрет Дориана Грея». Мистер Грей загадочным и волшебным образом оставался вечно молодым. Его секрет заключался в том, что старел за него — причем ужасно старел — его чудесный портрет. Так что в целом старение продолжалось.) В действии принципа энтропии можно убедиться также, заглянув за холодильник. Внутри холодильника энтропия уменьшается с падением температуры. Но чтобы ее понизить, нам приходится задействовать специальный двигатель, который

усиливает выделение тепла с задней стороны холодильника и тем самым увеличивает энтропию снаружи. Вот почему холодильник сзади всегда теплый.

Как однажды сказал нобелевский лауреат Ричард Фейнман, «в биологии пока не обнаружено ничего, что указывало бы на неизбежность смерти. Поэтому представляется, что смерть вовсе не неизбежна и что придет время, когда биологи обнаружат, что вызывает наши проблемы, и что жуткая всеобщая болезнь бренности человеческого тела будет излечена».

Недавно была открыта целая серия многообещающих фактов о генах и старении. Во-первых, исследователи показали, что можно получить целые поколения животных, которые будут жить заметно дольше обычных. В частности, это явление было продемонстрировано на дрожжевых грибах, червях-нематодах и плодовых мушках, которые в лабораториях жили дольше обычного. Научный мир был поражен, когда Майкл Роуз (Michael Rose) из Университета Калифорнии в Ирвине объявил, что ему удалось путем обычной селекции увеличить продолжительность жизни плодовых мушек на 70%. У его «супермух», или мух-долгожителей, было обнаружено большое количество особого антиоксиданта — супероксиддисмутазы (SOD), способного снижать вред, наносимый свободными радикалами. В 1991 г. Томас Джонсон (Thomas Johnson) из Университета Колорадо в Боулдере выделил ген, который он назвал AGE-1 и который, похоже, отвечает за старение у нематод и увеличивает продолжительность жизни этих червей на 110%. «Если у людей есть что-то, подобное гену AGE-1, мы, возможно, и правда сможем добиться заметных результатов», — заметил он.

К настоящему моменту ученые выделили немало генов (AGE-1, AGE-2, DAF-2), контролирующих и регулирующих процесс старения у низших организмов, но аналоги этих генов присутствуют и в геноме человека. Один ученый заметил, что изменить продолжительность жизни дрожжевых грибов почти так же просто, как включить свет, щелкнув выключателем. Если активировать определенный ген, дрожжевые клетки живут дольше. Если его заблокировать, они, соответственно, живут меньше.

Разводить дрожжи, которые будут жить дольше обычного, очень просто; неизмеримо сложнее «разводить» людей, которые и без того живут так долго, что испытать данный метод практически невозможно. Однако выделение генов, ответственных за старение, в будущем, возможно, ускорится, особенно после того, как у каждого из нас появится диск с полной записью генома. К этому моменту ученые успеют накопить громадные базы данных по миллиардам самых разных генов для дальнейшего компьютерного анализа. Можно будет просмотреть и сравнить миллионы геномов детей и стариков. Сравнительный анализ этих двух возрастных групп позволит точно определить, как и где происходит старение на генетическом уровне. Даже самое предварительное сканирование помогло выделить около шестидесяти генов, в которых, судя по всему, сосредоточено старение.

К примеру, ученые давно знают, что долголетие — в некоторой степени семейная черта. Как правило, родители тех, кто живет долго, тоже жили долго. Эффект не слишком заметен, но он есть и его можно измерить. Ученые, наблюдающие за разделенными при рождении однояйцевыми близнецами, видят это на генетическом уровне. Но ожидаемая продолжительность жизни человека определяется не только генами; по мнению ученых, доля генов здесь составляет лишь 35%. В будущем, когда каждый сможет за 100 долларов получить личный геном, можно будет статистически проанализировать при помощи компьютера геномы миллионов людей и выделить конкретные гены, определяющие, хотя бы частично, продолжительность жизни человека. Компьютерные исследования, вполне возможно, помогут ученым определить в точности, где в геноме в первую очередь происходит старение. В автомобиле, как известно, износ в основном затрагивает двигатель, цилиндры, где окисляется и сгорает бензин. Точно так же генетический анализ показывает, что старение сосредоточено в первую очередь в «двигателе» клетки — в митохондриях, или энергетической станции клетки. Этот факт позволил ученым сузить поле поисков «гена старения»; кроме того, интересно, нельзя ли ускорить восстановительные процессы в митохондриях и тем самым повернуть время вспять.

К 2050 г. ученые, возможно, научатся замедлять процесс старения при помощи самых разных методов: это и терапия стволовыми клетками, и запасные части для человеческого тела, и генная терапия для ремонта и приведения в порядок стареющих генов. Человек сможет жить до

150 лет или даже дольше. К 2100 г., возможно, ученые научатся обращать вспять процессы старения при помощи активизации механизмов восстановления клетки, и тогда продолжительность жизни человека вырастет в несколько раз.

### **Ограничим калорийность**

Ученые активно занимаются поисками теории, которая объяснила бы один странный факт: ограничение калорийности (т. е. уменьшение количества съедаемых нами калорий на 30% или более) увеличивает продолжительность жизни на 30%. Это необычное явление можно наблюдать у всех изученных до сих пор организмов — от дрожжевых клеток, пауков и насекомых до кроликов, собак, а теперь и обезьян. У животных, получающих низкокалорийную пищу, реже возникают опухоли, они реже страдают сердечными заболеваниями, диабетом и специфическими старческими болезнями. Более того, ограничение калорийности питания — *единственный* известный механизм, который гарантированно увеличивает продолжительность жизни; это подтверждают многочисленные эксперименты, проводившиеся с самыми разными представителями животного мира, и исключений пока не обнаружено. До последнего времени единственной крупной группой животных, на которых не проводились эксперименты по низкокалорийному питанию, оставались приматы, к которым принадлежим и мы сами; причина прозаична — приматы живут долго, и эффект трудно обнаружить.

Ученым особенно не терпелось увидеть результаты такого эксперимента на макаках-резусах, и наконец в 2009 г. эти долгожданные результаты были опубликованы. Исследования, проведенные Университетом Висконсина, показали, что после двадцати лет низкокалорийного питания у обезьян подопытной группы в среднем наблюдается меньше заболеваний: меньше диабета, рака, сердечных нарушений. В целом состояние здоровья подопытных обезьян заметно лучше, чем обезьян контрольной группы, питавшихся обычно.

Существует теория, которая могла бы объяснить этот эффект. Согласно этой теории, природа предоставляет животным «выбор» из двух вариантов использования энергии. Во времена изобилия энергия используется в основном на продление рода, а в скудные времена тело «забывает» о размножении, начинает экономить энергию и ждать конца голодных времен. В животном царстве полуголодное существование в порядке вещей, поэтому им часто приходится делать «выбор» в пользу жизни, прекращать размножение, замедлять обмен веществ, жить дольше и ждать наступления лучших дней.

Заветная цель геронтологических исследований — сохранить каким-то образом положительные стороны низкокалорийного питания без его недостатков (голодания). Судя по всему, для человека естественно набирать, а не сбрасывать вес. Вообще, жить на низкокалорийной диете не слишком приятно: приходится есть вещи, от которых отказался бы даже отшельник. Кроме того, животные, получающие особенно суровую ограниченную диету, становятся сонными, малоподвижными и теряют интерес к сексу. Но ученые упорно продолжают поиски гена, управляющего этим механизмом; может быть, мы все же найдем способ пользоваться плодами низкокалорийного питания без отрицательных его сторон.

Важное открытие в связи с этим сделали в 1991 г. исследователь из MIT Леонард Гуаренте (Leonard P. Guarente) и его коллеги, занимавшиеся поиском гена, который мог бы увеличить продолжительность жизни дрожжевых клеток. Гуаренте и Дэвид Синклер (David Sinclair) из Гарварда с коллегами обнаружили, что в реализации эффектов низкокалорийного питания задействован ген SIR2. Этот ген отвечает за поиск в клетке энергетических резервов, и его активация происходит в периоды, когда энергия клетки истощается. Именно такого поведения можно ожидать от гена, контролирующего эффект от низкокалорийного питания. Кроме того, ученые обнаружили, что в геноме мыши и человека тоже имеются аналоги гена SIR2, известные как SIRT-гены; эти гены отвечают за производство белков сиртуинов. Затем ученые занялись поисками химических веществ, активирующих сиртуины, и нашли ресвератрол.

Находка заинтриговала ученых, ведь вполне возможно, что именно это вещество обеспечивает полезность красного вина и даже объясняет «французский парадокс» При том что Франция знаменита на весь мир густыми соусами, богатыми насыщенными жирами, французы живут ни-

чуть не меньше других. Возможно, эту загадку можно объяснить тем, что французы пьют много красного вина, в котором содержится ресвератрол.

Ученые обнаружили, что активаторы сиртуинов способны защитить мышей от впечатляющего набора болезней, среди которых рак легких и прямой кишки, меланома, лимфома, диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания и болезнь Альцгеймера (об этом говорят исследования Синклера). Если хотя бы небольшую часть из перечисленных заболеваний у человека получится лечить при помощи сиртуинов, это будет означать революцию в медицине.

Недавно была предложена теория, объясняющая замечательные свойства ресвератрола. Синклер утверждает, что главная задача сиртуинов — предотвратить активацию некоторых конкретных генов. Если вспомнить, что хромосомы одной-единственной человеческой клетки в распрямленном виде вытянулись бы почти на два метра, станет понятно, что хромосома — астрономически длинная молекула. В любой конкретный момент для жизнедеятельности организма необходима лишь небольшая часть от огромного числа генов, из которых строится хромосома; все остальные гены в это время должны быть неактивны. Клетка глушит большую часть не нужных в данный момент генов, плотно упаковывая хромосому в хроматин, для регуляции плотности которого, собственно, и нужен сиртуин.

Иногда, однако, в тонком механизме хромосом возникают катастрофические нарушения: к примеру, рвется одна из нитей двойной спирали. Тогда сиртуины вступают в действие и помогают привести поврежденную хромосому в порядок. Но при этом им приходится оставлять свой пост и временно прекращать основную работу по обеспечению «молчания» генов. Гены активируются не вовремя, порождая генетический хаос. Подобные срывы, по мнению Синклера, представляют собой один из основных механизмов старения.

Если это правда, то сиртуинам под силу не только приостановить старение, но и обратить его вспять. Поврежденную ДНК в наших клетках чинить и возвращать в исходное состояние очень непросто. Но Синклер считает, что старение организма вызывается в основном тем, что сиртуины отвлекаются от своей главной задачи и тем самым допускают дегенерацию клеток — а с этим уже можно бороться.

Эволюционные биологи указывают, что эволюционному давлению животные подвергаются в репродуктивном возрасте. После этого животное, вообще говоря, становится обузой для группы; возможно, именно поэтому эволюция запрограммировала так, что животные умирают от старости. Так что мы, вполне возможно, запрограммированы умереть. Однако что, если нам удастся перепрограммировать себя и получить возможность жить дольше?

В самом деле, если посмотреть, к примеру, на млекопитающих, то обнаружится: чем крупнее животное, тем медленнее у него протекают процессы обмена веществ и тем дольше оно живет. Мыши сжигают громадное количество пищи на единицу веса тела и живут всего лишь около четырех лет. Слоны обладают гораздо более медленным обменом веществ и живут до семидесяти лет. Если метаболизм связан с накоплением ошибок, то этот факт, очевидно, согласуется с мнением о том, что дольше живет тот, у кого процессы обмена протекают медленнее.

Эволюционные биологи пытаются объяснить среднюю продолжительность жизни представителей того или иного вида с позиций эволюционного преимущества: долголетие особей может помочь виду выжить в окружающем мире. С их точки зрения, продолжительность жизни определяется генетически, помогая виду выживать и распространяться. Мыши, по их мнению, живут так недолго потому, что на них постоянно охотятся многочисленные хищники, а зимой они часто замерзают насмерть. Передать свои гены следующему поколению смогут те мыши, у которых будет больше детенышей, а не те, что проживут дольше. Если эта теория верна, следует ожидать, что, если бы мыши умели каким-то образом улетать от хищников, они бы жили дольше. В самом деле, летучие мыши, по размеру примерно соответствующие обычным мышам, живут в 3–5 раз дольше.

Единственная известная аномалия в этом смысле наблюдается у пресмыкающихся. Судя по всему, у некоторых из них срок жизни ничем не ограничен по крайней мере нам такое ограничение неизвестно. Не исключено даже, что они могут жить вечно. Аллигаторы и крокодилы с возрастом не перестают расти и становятся все больше и больше, не теряя при этом ни силы, ни энергии. (В учебниках часто пишут, что аллигаторы живут только до семидесяти лет. Но дело, скорее всего, в

том, что именно в этом возрасте умер смотритель зоопарка, знакомый с данной особью с детства. В других учебниках честно говорится, что эти существа живут больше семидесяти лет, но точно в лабораторных условиях никто не проверял.) На самом деле эти животные вовсе не бессмертны, они гибнут от несчастных случаев, голода, болезней и т. п. Но если держать крокодила в неволе и хорошо кормить, он будет жить очень долго, чуть ли не вечно.

### **Биологические часы**

Еще один интересный факт исходит от теломер клетки, играющих роль «биологических часов». Как шнурки на обуви заканчиваются с обоих концов пластиковыми защитными наконечниками, так хромосомы в клетках заканчиваются теломерами. После каждого цикла деления клетки эти защитные кончики становятся все короче и короче. Со временем, через шестьдесят или около того циклов деления (для клеток кожи) теломеры просто заканчиваются и пропадают. После этого клетка вступает в пору старения и перестает правильно работать. Так что теломеру можно сравнить с куском запального шнура в бруске динамита. Если запальный шнур с каждым делением становится все короче и короче, со временем он исчезнет — и клетка прекратит делиться.

Это свойство клетки называется пределом Хейфлика.

*Предел или лимит Хейфлика (англ. Hayflick limit) — граница количества делений соматических клеток, названа в честь её открывателя Леонарда Хейфлика. В 1961 году Хейфлик наблюдал, как клетки человека, делящиеся в клеточной культуре, умирают приблизительно после 50 делений и проявляют признаки старения при приближении к этой границе.*

Судя по всему, этот предел ограничивает сверху продолжительность жизни определенных клеток. У раковых клеток, к примеру, нет предела Хейфлика; кроме того, они производят фермент под названием теломеразы, который не дает теломерам укорачиваться с каждым делением.

Фермент теломеразы можно синтезировать. Если применить полученный препарат к клеткам кожи, они, судя по всему, получают возможность делиться до бесконечности. По существу, они становятся бессмертными.

Однако здесь существует и опасность. Раковые клетки тоже бессмертны, они делятся внутри опухоли до бесконечности. Вообще говоря, именно в этом заключается опасность рака — его клетки делятся до тех пор, пока тело не теряет способность функционировать. Так что прежде чем испытывать теломеразу на людях, этот фермент необходимо тщательно изучить. При испытании любого метода лечения с использованием теломеразы, направленного на «починку» и «завод» биологических часов, необходимо тщательно проверить, не обладает ли она канцерогенным действием.

### **Бессмертие плюс вечная молодость**

Для одних перспектива серьезного продления человеческой жизни — источник искренней радости, для других — ужас; стоит подумать о перенаселении и обществе, состоящем из ветхих стариков, которые быстро разорят страну, и действительно становится страшно.

На самом деле комбинация биологических, механических и нанотехнологических методов может не только увеличить продолжительность жизни, но и сохранить при этом человеку молодость. Роберт Фрейтас (Robert A. Freitas Jr.), работающий над применением нанотехнологий в медицине, сказал: «Всего через несколько десятилетий такое вмешательство может стать обычным. Ежегодная проверка и чистка, а иногда и серьезные восстановительные операции позволят раз в год приводить биологический возраст человека к более или менее постоянному физиологическому возрасту, который человек сам выберет. Конечно, со временем вы все равно, может быть, умрете или погибнете от случайных причин, но вы проживете по крайней мере в десять раз дольше, чем живут люди сегодня».

В будущем продление жизни не будет связано с черпанием воды из сказочного Фонтана юности. Более вероятно, что это будут проделывать при помощи комбинации нескольких методов:

1) выращивание новых органов по мере износа или поражения старых при помощи тканевой инженерии и стволовых клеток;

- 2) прием коктейля из белков и ферментов, предназначенных для ускорения восстановительных механизмов клетки, регулирования обмена веществ, перезапуска биологических часов и ослабления процессов окисления;
- 3) использование генной терапии для доработки генов, способных замедлить процессы старения в организме;
- 4) поддержание здорового образа жизни (физическая нагрузка и качественная диета);
- 5) использование нанодатчиков для распознавания таких заболеваний, как рак, за несколько лет до того, как они превратятся в проблему.

### ***Население, пища и загрязнение окружающей среды***

Один вопрос не дает покоя: если ожидаемую продолжительность жизни можно увеличить в несколько раз, не придется ли человечеству страдать от перенаселения? Ответа на этот вопрос никто не знает.

Попытка оттянуть старение неизбежно вызовет множество социальных последствий. Если мы будем жить дольше, не возникнет ли на Земле перенаселенности? Некоторые, правда, указывают, что увеличение продолжительности жизни уже произошло, ожидаемая продолжительность жизни подскочила с 45 до 70, а затем и до 80 лет всего за одно столетие, и при этом вместо демографического взрыва наблюдается обратный эффект. Последнее заявление спорно, однако и вправду люди стали жить дольше, но они теперь делают карьеру и не спешат заводить детей. Так, коренное европейское население действительно уменьшается, и заметно. Так что если люди станут жить дольше и богаче, они, возможно, станут рожать меньше детей и с соответствующими промежутками. Человек, у которого впереди еще не один десяток лет молодости, будет планировать свое будущее соответственно и заводить детей тогда, когда сочтет нужным.

Другие утверждают, что люди будут отказываться от технологий продления жизни, поскольку сочтут их неестественными и противоречащими их религиозным убеждениям. В самом деле, неформальные опросы населения показывают, что большинство людей считают смерть естественной; более того, они считают, что именно смерть придает жизни смысл. (Однако опрашивались в большинстве люди молодые и среднего возраста. Если вам придется переехать в дом престарелых, где люди уходят каждый день, если придется жить с постоянной болью, каждый день ждать смерти и задавать один и тот же вопрос, ваше мнение, возможно, изменится.)

Как говорит Грег Сток из Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе, «постепенно наши сомнения о стремлении уподобиться Богу и наши тревоги по поводу продления жизни уступят место новым словам: «А где достать таблетку?»»

В 2002 г. ученые подсчитали, что — по последним демографическим данным — в настоящий момент на Земле живет 6% всех когда-либо рожденных людей. Дело в том, что на протяжении большей части истории человечества численность населения Земли колебалась вокруг величины в один миллион человек. Пищи не хватало, и добывать ее было трудно, поэтому население не росло. Даже в период расцвета Римской империи численность ее населения, по современным оценкам, составляла всего лишь 55 млн. человек.

Однако за последние 300 лет численность населения Земли резко возросла — одновременно с развитием современной медицины и промышленной революцией, которая обеспечила изобилие пищи и необходимых для жизни вещей. В XX в. население земного шара побило все рекорды и с 1950 по 1992 г. более чем удвоилось: оно выросло с 2,5 до 5,5 млрд. В настоящий момент оно составляет 6,7 млрд человек, и каждый год род человеческий увеличивается на 79 млн человек, что превышает полную численность населения такой страны, как Франция.

Разумеется, стремительный рост населения вызвал к жизни множество предсказаний конца света, но до сих пор человечеству удается справляться с возникающими проблемами. Еще в 1798 г. Томас Мальтус предупреждал нас о том, что произойдет, когда население планеты вырастет настолько, что его невозможно будет прокормить. В результате неурожаев, голодных бунтов, падения правительств и массового голода рано или поздно установится новое равновесие между населением и ресурсами. Поскольку рост населения идет экспоненциально, а пищевые ресурсы могут расти только линейно, достижение критической точки представлялось неизбежным. Мальтус предсказывал всевозможные бедствия к середине XIX в.

Однако если подходить с позиций сегодняшнего дня, в XIX в. серьезный рост населения только начинался. К тому же шло активное освоение новых земель и основание колоний; технологии производства пищи тоже совершенствовались, поэтому до предсказанных Мальтусом катастроф дело не дошло.

В 1960-е прозвучало новое мальтузианское пророчество: на Земле вскоре произойдет демографический взрыв, и к 2000 г. все рухнет. Предсказание оказалось ошибочным. «Зеленая революция» в несколько раз увеличила пищевые ресурсы. Статистические данные показывают, что рост производства продовольствия превысил рост населения земного шара, на время одержав победу над логикой Мальтуса. С 1950 по 1984 г. производство зерна выросло более чем на 250%, в основном благодаря новым удобрениям и интенсивным технологиям ведения хозяйства. Человечество вновь сумело уйти из-под удара. Но теперь рост населения идет полным ходом, и на ходятся пророки, утверждающие, что мы вот-вот достигнем предела производительных возможностей планеты.

Тот факт, что рост производства продовольствия замедляется и выходит на максимум (это можно сказать и о производстве зерна, и о пище, получаемой из океанов), действительно выглядит угрожающе. Главный советник по науке правительства Великобритании считает, что к 2030 г. рост населения и падение производства пищи и энергии примут поистине ураганный характер, и предупреждает о грядущей опасности. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН объявила, что к 2050 г. человечество должно увеличить производство продовольствия на 70%, чтобы прокормить дополнительные 2,3 млрд человек, или оно окажется перед лицом катастрофы. Не исключено, что эти предсказания недооценивают подлинные масштабы проблемы. Сотни миллионов китайцев и индийцев, условно говоря, переходят в средний класс — и хотят наслаждаться роскошной жизнью, такой, какую они видят в голливудских фильмах. Им хочется иметь две машины на семью, жить в просторном загородном доме, есть гамбургеры и картошку фри... На обеспечение всего этого ресурсов земного шара может и не хватить. Лестер Браун (Lester Brown), один из ведущих мировых экологов и основатель Института всемирной вахты (WorldWatch Institute) в Вашингтоне, признался мне, что Земля, возможно, не сможет обеспечить стиль жизни, характерный для среднего класса, многим сотням миллионов людей.

Однако проблески надежды все же остаются. Контроль рождаемости, принадлежавший когда-то к запретным темам, прочно утвердился в развитом мире и уверенно прокладывает дорожки в мир развивающийся.

В Европе и Японии мы наблюдаем сокращение, а вовсе не рост населения. В некоторых европейских странах уровень рождаемости в настоящее время составляет всего лишь 1,2–1,4 ребенка на семью, что намного ниже необходимых для простого воспроизводства 2,1. В Японии же целых три напасти. Во-первых, ее население стареет быстрее всех на Земле. Ожидаемая продолжительность жизни японок, к примеру, уже двадцать лет держится на рекордном уровне. Во-вторых, падает уровень рождаемости. И в-третьих, правительство удерживает иммиграцию на чрезвычайно низком уровне. В совокупности три перечисленных демографических фактора порождают замедленную катастрофу. Европа, кстати говоря, отстает ненамного.

Один из уроков, которые можно извлечь из этой ситуации, состоит в том, что процветание — лучший контрацептив. В прошлом крестьяне, не имевшие ни пенсионного плана, ни социальных гарантий, старались завести как можно больше детей, которые могли бы работать в поле и заботиться о них в старости. Тогда действовала простая арифметика: каждый новый ребенок в семье означает дополнительные рабочие руки, дополнительный доход и дополнительную уверенность в завтрашнем дне. Но когда крестьянин становится представителем среднего класса и получает все связанные с этим блага — пенсионные гарантии и комфортабельную жизнь, — семейное уравнение оборачивается другой стороной: каждый ребенок уменьшает семейный доход и снижает качество жизни.

В странах третьего мира проблема обратная — население стремительно растет и значительную его часть составляют дети и подростки. Но даже там, где ожидается самый большой демографический взрыв — в Азии и в Африке южнее Сахары, — рождаемость уже начала падать по нескольким причинам.

Во-первых, происходит стремительная урбанизация сельского населения; крестьяне оставляют наследственные земли и уходят в мегаполисы искать счастья. В 1800г. в крупных городах жило лишь 3% населения. К концу XX в. эта цифра увеличилась до 47%, и, как ожидается, в ближайшие десятилетия рост доли городского населения продолжится. В городе ребенок обходится гораздо дороже, и это резко уменьшает среднее число детей в семье. Жилье, питание и прочие необходимые расходы в городе очень высоки, так что рабочие в трущобах мегаполисов ориентируются на ту же простую арифметику: каждый ребенок снижает уровень благосостояния семьи.

Во-вторых, по мере индустриализации стран, которая происходит в Китае и Индии, растет потребность в среднем классе — а средний класс, в точности как на развитом Западе, стремится иметь меньше детей. И в-третьих, растет уровень образования женщин, что даже в бедных странах, таких как Бангладеш, порождает класс женщин, которые стремятся ограничить число детей. Благодаря масштабной образовательной программе уровень рождаемости в Бангладеш уменьшился с 7 до 2,7, хотя в этой стране пока не набрали ход ни урбанизация, ни индустриализация.

С учетом всех этих факторов ООН постоянно пересматривает свои прогнозы, связанные с ростом населения. Оценки по-прежнему различаются, **но к 2040 г. население Земли может достигнуть 9 млрд. человек.** Оно и дальше будет расти, но скорость роста постепенно замедлится и сойдет на нет. По оптимистичным прогнозам, население Земли стабилизируется к 2100 г. на уровне примерно 11 млрд.

Может показаться, что такая численность населения превышает потенциальную емкость экосистемы планеты. Но многое зависит от того, как определить эту самую потенциальную емкость, — ведь не исключено, что нас ожидает еще одна зеленая революция.

Биотехнологии — одно из возможных решений проблемы. В Европе генномодифицированные продукты питания обрели дурную славу, которая может продержаться целое поколение. Биотехнологическая промышленность одновременно выпускала на рынок гербициды и новые сорта, устойчивые к действию этих гербицидов. Понятно, что для биотехнологической отрасли такой порядок вещей означал дополнительные продажи и дополнительные доходы, но для потребителя все это означает лишь большее количество вредных веществ в пище, и этот рынок вскоре рухнул.

В будущем, однако, на рынок уверенно выйдут новые сорта зерновых, такие как «суперрис», т. е. сорта, специально полученные методами генной инженерии и приспособленные давать высокий урожай в засушливых и неплодородных районах. Трудно будет возразить с моральных позиций против безопасных культур, способных накормить сотни миллионов человек.

## **Возрождение вымерших форм жизни**

Некоторые ученые стремятся не только продлить человеческую жизнь и обмануть смерть. Их интересует и воскрешение из мертвых. В фильме «Парк Юрского периода» ученые выделили ДНК из останков динозавров, ввели ее в яйца пресмыкающихся и таким образом вернули динозавров к жизни. Хотя никому до сих пор не удалось извлечь из динозавровых останков хоть что-нибудь пригодное к использованию, некоторые данные все же позволяют надеяться на то, что исполнение этой мечты все же возможно. К концу XXI в. в зоопарках вполне могут появиться существа, исчезнувшие с поверхности Земли тысячи лет назад.

Вероятно к 2050 г. человек сможет выстроить организм просто по записи генома. Он пишет в своей книге: «Я считаю, что к 2050 г. мы научимся читать на языке [жизни]. Мы будем загружать геном неизвестного животного в компьютер, который восстановит по генной записи не только внешний облик животного, но и — в подробностях — мир, в котором его предки... жили, включая тех, кто на них охотился или на кого охотились они, тех, кто на них паразитировал или на ком паразитировали они сами, места, где они устраивали логова, даже их надежды и страхи».

Всего несколько лет назад подобный сценарий был бы отвергнут как совершенно абсурдный, но уже сегодня существуют некоторые факты, указывающие на то, что его реализация вполне возможна.

Во-первых, немногие гены, что отделяют нас от шимпанзе, сегодня подвергаются тщательному и очень подробному изучению. Один из интереснейших примеров — ген ASPM, отвечающий за размеры мозга. Несколько миллионов лет назад человеческий мозг по непонятным причинам резко увеличился в размерах. Мутация этого гена вызывает микроцефалию — генетическое нару-

шение, при котором человек рождается с маленьким черепом и мозгом на 70% меньше среднего — примерно таким, каким обладали наши предки миллионы лет назад.

Компьютерный анализ истории этого гена показывает, что за последние 5 или 6 миллионов лет — с момента разделения человека и шимпанзе — он мутировал 15 раз, что совпадает с историей увеличения размеров мозга в этот период. Интересно также, что по сравнению с родственниками среди высших приматов у человека этот ключевой ген менялся быстрее всех.

Еще интереснее так называемая **область HAR<sub>1</sub> генома**, содержащая всего 118 «букв» генетического алфавита. В 2004 г. ученые обнаружили, что важнейшее различие между человеком и шимпанзе в этом сегменте **включает всего 18 букв**, или нуклеиновых кислот. Шимпанзе и куры разошлись 300 млн лет назад, но состав оснований в сегменте HAR<sub>1</sub> у них различается всего на две буквы. Это означает, что на протяжении многих миллионов лет эволюции участок HAR<sub>1</sub> оставался замечательно стабильным, — но лишь до тех пор, пока не появился человек. Так что вполне может оказаться, что гены, делающие нас людьми, находятся именно здесь.

Уже восстановлен полный геном нашего ближайшего генетического соседа, давно вымершего неандертальца. Возможно, компьютерный анализ этих трех геномов — человека, шимпанзе и неандертальца — позволит при помощи чистой математики реконструировать геном недостающего звена.

### ***Стоит ли возвращать неандертальца?***

Вероятно, современный человек и неандерталец разошлись около 300 000 лет назад. В Европе эти существа вымерли около 30 000 лет назад, и долгое время считалось, что извлечь пригодную к использованию ДНК неандертальца из таких древних останков невозможно.

Однако в 2009 г. было объявлено, что команде ученых под руководством Сванте Пяябо (Svante Pääbo) из лейпцигского Института эволюционной антропологии общества Макса Планка удалось, анализируя ДНК шести неандертальцев, получить первый набросок полного генома этого вида. Это громадное достижение. Геном неандертальца, как и ожидалось, очень похож на человеческий (в том и другом по 3 млрд пар оснований), но отличается от него в некоторых ключевых моментах.

Антрополог Ричард Клейн из Стэнфордского университета, комментируя работу Пяябо и его коллег, сказал, что эта реконструкция, возможно, будет полезна при ответе на давний вопрос о поведенческих особенностях неандертальцев и поможет выяснить наконец, могли ли они говорить. У человека по сравнению с шимпанзе в гене FOXP<sub>2</sub> имеется два конкретных изменения, которые, в частности, позволяют нам произносить тысячи различных слов. Тщательный анализ показывает, что у неандертальца в гене FOXP<sub>2</sub> присутствуют эти же два генетических изменения. Можно предположить, что неандерталец, как и человек, способен был произносить слова.

Поскольку неандертальцы были нашими ближайшими генетическими родственниками, интерес к ним в научной среде очень велик. Некоторые ученые даже говорят о возможности воссоздать когда-нибудь ДНК неандертальца и вживить в человеческую яйцеклетку, которая в один прекрасный день вырастет в живого неандертальца. Если так, то однажды вымерший тысячи лет назад неандерталец вновь пройдет по земле.

Джордж Чёрч (George Church) из Медицинской школы Гарварда подсчитал даже, что возвращение неандертальца к жизни стоило бы всего лишь 30 млн долларов, и даже составил план работ по соответствующему проекту. Сначала следовало бы поделить геном человека на отдельные отрезки по 100 000 пар оснований в каждом. Затем каждый из них необходимо было вживить в бактерию, после чего изменить генетически таким образом, чтобы этот участок соответствовал геному неандертальца. Из измененного отрезка предполагалось собрать фрагмент полной молекулы ДНК неандертальца, — и так необходимое число раз. Полученную неандертальскую клетку следовало «перепрограммировать», т. е. вернуть в зародышевое состояние, а затем подсадить в матку самке шимпанзе.

Однако Клейн из Стэнфорда выразил в связи с этим проектом вполне обоснованную тревогу, задав вопрос: «И куда вы его собираетесь девать после этого? В Гарвард или в зоопарк?» Докинз предупреждает, что все эти разговоры о возвращении к жизни давно вымерших видов, таких как неандерталец, «несомненно, породят этические проблемы». Будут ли неандертальцы обла-

дать человеческими правами? Что произойдет, если он или она захочет найти себе пару? Кто будет отвечать, если это существо пострадает или нанесет кому-нибудь вред?

Но если существует техническая возможность вернуть к жизни неандертальца, то, может быть, ученые смогут создать зоопарк вымерших животных, таких как мамонты?

Вообще, эта идея не настолько безумна, как кажется. Ученые уже сумели в значительной степени секвенировать геном вымершего сибирского мамонта. Если прежде удавалось извлекать из замороженных десятки тысяч лет назад в Сибири трупов мамонтов лишь крошечные кусочки ДНК, то Вебб Миллер (Webb Miller) и Стивен Шустер (Stephan C. Schuster) из Университета штата Пенсильвания совершили невозможное: они извлекли из этих замороженных туш 3 млрд пар оснований. До этого рекордный размер ДНК-последовательности, полученной из вымерших видов, составлял лишь 13 млн пар оснований, или менее 1% полного генома животного. (Прорыв стал возможен благодаря новому секвенсеру, известному как секвенирующее устройство высокой пропускной способности. Этот новый прибор позволяет считывать не по одному гену, а по несколько тысяч генов за раз.) Еще одна хитрость Миллера и Шустера — надо знать, где искать древнюю ДНК. Ученые выяснили, что лучше всего молекулы ДНК сохранились не в теле древнего шерстистого мамонта, а в волосных луковичках.

Не исключено, что теперь идея воскрешения вымерших видов станет биологически возможной. «Год назад я назвал бы это фантастикой», — сказал Шустер. Но теперь, когда геном мамонта известен чуть ли не целиком, ничего фантастического в проекте нет. Шустер даже прикинул, как это можно сделать. Согласно его оценке, всего около 400 000 изменений в ДНК азиатского слона будет достаточно, чтобы произвести на свет животное, обладающее основными чертами шерстистого мамонта. Не исключено, что ученым удастся генетически изменить ДНК слона соответствующим образом, внедрив молекулы ДНК в ядро оплодотворенной слоновьей яйцеклетки и подсадив ее слонихе.

Другая группа ученых в настоящий момент работает над секвенированием генома еще одного вымершего животного — австралийского сумчатого волка, близкого родственника тасманийского дьявола, окончательно исчезнувшего в 1936 г. Идут разговоры о секвенировании птицы додо. В английском языке выражение «мертв, как додо» вошло в поговорку, но однажды эта поговорка может оказаться устаревшей. Для этого надо, чтобы ученые сумели извлечь пригодную для использования ДНК из мягких тканей и костей тушек додо, сохранившихся в Оксфорде и других местах.

Все это естественным образом возвращает нас к первоначальному вопросу: сможем ли мы воскресить динозавров? Если ответить коротко — скорее всего нет. Создание парка Юрского периода зависит от того, удастся ли ученым получить рабочую молекулу ДНК формы жизни, вымершей более 65 млн лет назад. Не исключено, что это попросту невозможно. Несмотря на то что внутри ископаемых бедренных костей динозавров были обнаружены мягкие ткани, до сих пор из них не удалось получить даже кусочка ДНК, только белки. Эти белки химически доказали близкое родство вида *Tyrannosaurus Rex* с лягушкой и курицей, но до восстановления генома динозавра чрезвычайно далеко.

Докинз, однако, не исключает возможности математической реконструкции генерализованного генома «динозавра вообще» на основе сравнительного анализа геномов разных видов птиц и пресмыкающихся. Он отмечает, что можно побудить куриный клюв вырастить зачатки зубов (так же как можно заставить змею вырастить ноги). Получается, что древние черты, давно сгинувшие в песках времени, продолжают существовать в неактивном виде внутри современных геномов. Дело в том, что биологи в последнее время поняли: гены можно «включать» и, соответственно, «выключать». Это означает, что гены, отвечающие за древние черты, возможно, все еще существуют; они просто спят. Может быть, включив эти спящие гены, можно вернуть и соответствующие древние свойства.

К примеру, лапа курицы в древности имела перепонки. Ген, отвечающий за них, никуда не делся, он просто выключился. Вновь задействовав этот ген, в принципе можно получить курицу с перепончатыми лапами. Точно так же люди когда-то были покрыты шерстью. Однако, начав потеть (а это весьма эффективный способ терморегуляции), мы потеряли шерстяной покров. (У собак

нет потовых желез, поэтому им приходится для охлаждения высовывать язык и часто дышать.) Очевидно, ген шерсти у человека по-прежнему существует, но выключен. Включив этот ген, можно получить человека, полностью заросшего шерстью. (Существуют предположения о том, что именно этим объясняются легенды об оборотнях.)

Если предположить, что некоторые гены динозавров уже миллионы лет существуют в выключенном состоянии в геноме птиц, то когда-нибудь ученые, возможно, сумеют включить эти спящие гены и получить птиц с некоторыми характеристиками динозавров. Так что предложение Докинза хотя и умозрительно, но не фантастично.

### **Создание новых форм жизни**

В связи со всем вышесказанным возникает окончательный вопрос: сможем ли мы создавать жизнь по собственному желанию? Можно ли создать не вымершее животное, а такое животное, каких никогда на Земле не было? К примеру, можно ли создать свинью с крыльями или одно из животных, описанных в древней мифологии? Даже в конце века наука еще не сможет создавать зверей по заказу, однако модифицировать животное царство уже научится.

На данный момент ограничивающим фактором является перестановка генов. Исследователи пока научились надежно модифицировать только единичные гены. К примеру, можно отыскать ген, вызывающий свечение в темноте каких-то животных. Этот ген можно выделить, а затем внедрить в генотип другого животного, так что оно тоже начнет светиться в темноте. Более того, в настоящее время ученые исследуют возможность модифицировать домашних животных при помощи добавления единичных генов.

Но создание совершенно нового животного, такого как химера греческой мифологии (которая представляет собой комбинацию из трех различных животных), требует перестановки тысяч генов. Чтобы создать свинью с крыльями, вам придется вживить ей сотни генов, отвечающих за крыло, и при этом убедиться, что все мышцы и сосуды окажутся на месте. Это намного превосходит любые возможности сегодняшнего дня.

Однако уже сегодня есть кое-какие наработки, которые помогут ученым приблизить эту футуристическую возможность. Биологи с огромным удивлением узнали, что гены, описывающие общий план тела (от головы до кончиков задних лап), располагаются в хромосоме в том же порядке, в каком соответствующие органы располагаются в теле. Эти так называемые НОХ-гены определяют общую структуру тела. Природа, судя по всему, идет по пути наименьшего сопротивления и старается в максимальной степени использовать прежние «наработки». Это, в свою очередь, очень облегчает для ученых восстановление эволюционной истории этих генов. Более того, существуют регуляторные гены, которые, судя по всему, влияют на свойства и работу многих других генов. Управляя несколькими такими генами, можно манипулировать свойствами десятков других генов.

Вглядываясь в историю эволюции, мы видим, что природа создавала общий план тела примерно так же, как архитектор создает чертежи здания. Геометрически части здания и детали располагаются на чертеже в том же порядке, что и реальное их воплощение на местности. Кроме того, чертежи обычно строятся по модульному принципу: общий вид объединяет сразу несколько более крупных и подробных чертежей.

Воспользовавшись модульностью генома, человек способен научиться создавать совершенно новые гибриды животных. Мало того, может идти речь и о применении генной инженерии к человеку, и об использовании биотехнологий для возрождения известных исторических личностей. Ланца считает, что до тех пор, пока из тела давно умершего человека можно извлечь неразрушенную клетку, сохраняется и возможность вернуть этого человека к жизни. В Вестминстерском аббатстве у нас тщательно сохраняются тела давно умерших королей и королев, а также поэтов, религиозных деятелей, политиков и даже ученых, таких как Исаак Ньютон.

### **Изгоним все болезни?**

Вылечить все болезни испокон веков было золотой мечтой человечества. Но даже к 2100 г. ученые не смогут этого сделать, поскольку возбудители болезней мутируют быстрее, чем мы

учимся с ними бороться, к тому же их слишком много. Мы иногда забываем, что живем в океане бактерий и вирусов, которые существовали за миллиарды лет до появления на Земле человека и будут существовать миллиарды лет после того, как исчезнет вид *Homo sapiens*.

Многие болезни человек получил от животных. Это часть платы за одомашнивание животных, начавшееся примерно 10 000 лет назад. Множество болезней, распространяемых животными, вероятно, переживет род человеческий. В обычных условиях от животных заражается всего несколько человек. Но с возникновением крупных городов заразные болезни такого рода начинают стремительно распространяться среди людей. Когда число заболевших достигает критической массы, возникают эпидемии.

К примеру, изучая генетическую последовательность вируса гриппа, ученые, к немалому удивлению, выяснили, что человек получил его от птиц. Многие птицы могут быть носителями вируса гриппа без всякого вреда для себя и окружающих. Но затем вмешиваются свиньи. Они съедают птичий помет и служат своеобразным генетическим котлом, в котором все перемешивается. Кроме того, земледельцы часто живут рядом и с теми, и с другими. Некоторые считают, что именно поэтому вирус гриппа часто приходит из Азии, где крестьяне занимаются разными видами деятельности одновременно и потому живут в тесном соседстве одновременно с утками и со свиньями.

Одна из проблем человека состоит в том, что он постоянно что-то вокруг себя меняет: расселяется в новые места, вырубает леса, строит громадные пригороды и заводы — и сталкивается при этом с древними болезнями, распространенными среди животных. Человеческое население продолжает расти; это значит, что нам следует ждать из леса новых сюрпризов.

К примеру, есть серьезные генетические данные в пользу того, что вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) начинался как вирус иммунодефицита обезьян (ВИО), который первоначально заражал африканских обезьян и лишь потом перепрыгнул на человека. Аналогично хантавирус поражает людей на юго-западе США, когда они вторгаются на территории степных грызунов. Болезнь Лайма, которую распространяют в основном клещи, вторглась в пригороды на северо-востоке страны, потому что люди теперь строят дома вплотную к лесу, где обитают клещи. Вирус Эбола, вероятно, поражал племена людей еще в древности, но только с появлением самолетов он распространился достаточно широко и попал в заголовки газет. Даже болезнь легионеров, вероятно, существует давно и всегда распространялась рядом с застойными водами, но именно системы кондиционирования воздуха стали идеальным местом для ее распространения и обеспечили этой болезни известность.

Все это означает, что в будущем нас ждет множество новых сюрпризов и в заголовки газет будут попадать названия новых экзотических болезней. К несчастью, лекарства от этих болезней часто запаздывают. К примеру, у нас нет лекарства даже от обычной простуды. И это при том, что в любой аптеке можно увидеть целую витрину лекарств от простуды. Выбор богатейший, но все это симптоматические средства, они не убивают вирус, а просто облегчают течение болезни. Проблема в том, что у риновируса, вызывающего обычную простуду, не меньше 300 разновидностей, и создавать вакцину против каждой из них попросту слишком дорого.

Ситуация с ВИЧ намного хуже, поскольку у этого вируса могут быть тысячи различных штаммов. Более того, ВИЧ мутирует так быстро, что, даже создав вакцину против одной из его разновидностей, вы ничего не добьетесь: вирус успеет вновь измениться. Разработка вакцины против ВИЧ напоминает стрельбу по движущейся мишени.

Так что в будущем, хотя человек научится исцелять многие болезни, всегда будут и такие заболевания, которые не поддаются самым современным и продвинутым методам лечения.

### **Дивный новый мир**

К 2100 г., когда человек получит власть над собственной генетической судьбой, ему придется сравнить свою жизнь с той, что была описана в романе Олдоса Хаксли «О дивный новый мир», действие которого происходит в 2540 г.

Если сейчас родители одевают детей в нелепые наряды и выставляют на всевозможные глупые конкурсы, то где гарантия, что они не захотят изменить гены ребенка по собственной прихоти?

ти? Родителям от природы присуще (т. е. закреплено в результате эволюции) стремление обеспечить максимальные преимущества своим чадам — так почему не изменить им гены?

В качестве простейшего примера непредсказуемых последствий рассмотрим обычное ультразвуковое исследование. Врачи всего мира используют ультразвуковое исследование при беременности для упрощения диагностики, но именно эта невинная медицинская технология стала причиной массовой эпидемии абортов зародышей женского пола, особенно в сельских местностях Китая и Индии. Одно из статистических исследований в Бомбее показало, что из 8000 зародышей, от которых избавились родители, 7997 были женского пола. В Южной Корее 65% третьих детей в семьях мальчики. Поколение детей, появившихся на свет в период этой эпидемии, скоро войдет в брачный возраст, и миллионы юношей обнаружат, что девушек вокруг на всех не хватает. Это, в свою очередь, может вызвать громадный социальный дисбаланс. Крестьяне, которые хотели иметь только сыновей, способных продолжить род и передать имя, обнаружат, что внуков им взять неоткуда. А в США все шире применяется не по назначению человеческий гормон роста (ГРЧ), в котором многие видят средство от старения. Первоначально ГРЧ предназначался для коррекции гормональных нарушений у детей, связанных с отставанием в росте. Вместо этого на базе сомнительных данных о старении возникла целая подпольная индустрия, которая обеспечивает желающих этим препаратом; Интернет позаботился о том, чтобы огромное количество людей стало подопытными свинками для испытания псевдонаучных методик.

Мы видим, что люди склонны при малейшей возможности использовать технологии не по назначению и создавать самим себе громадные проблемы. Что будет, если генная инженерия станет общедоступной?

Чтобы понять, насколько далеко могут зайти различия между людьми, просто посмотрите на свою собаку. Сегодня существуют тысячи пород собак, но все они происходят от вида *Canis lupus* — серого волка, который был одомашнен около 10 000 лет назад, в конце ледникового периода. Благодаря искусственному отбору, проводимому людьми, собаки сегодня бывают всевозможных форм и размеров. Искусственный отбор радикально изменил форму тела, темперамент, окраску и способности разных пород собак.

Собаки стареют в семь раз быстрее, чем люди, так что можно сказать: с момента расхождения с волком миновало приблизительно 1000 поколений. Если применить те же рассуждения к человеку, получим, что целенаправленный искусственный отбор может превратить человеческую расу в тысячи разных «пород» всего за 70 000 лет, хотя при этом все они будут принадлежать к одному и тому же виду. Генная инженерия, скорее всего, способна многократно ускорить этот процесс и уложить его в срок жизни одного поколения.

К счастью, есть основания считать, что расщепления человеческой расы на отдельные виды не произойдет, по крайней мере в этом столетии. Известно, что вид расщепляется в процессе эволюции, если географически он оказывается разделен на две популяции, не связанные между собой. Так произошло, к примеру, в Австралии, где физическая изоляция местных видов от всей остальной земной фауны привела к возникновению совершенно уникальных животных, таких как кенгуру и другие сумчатые. Человеческие популяции Земли, в противоположность животным, весьма мобильны, не имеют эволюционных узких мест и довольно сильно перемешаны.

Грегори Сток из Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе сказал: «Традиционная Дарвинова эволюция в настоящее время практически не действует на человека и вряд ли будет действовать в обозримом будущем. Человеческая популяция слишком велика и перемешана, а факторы эволюционного давления слишком локальны и преходящи».

Есть еще и ограничения со стороны Принципа пещерного человека. Как уже говорили, человек часто отвергает технологические новинки (к примеру, безбумажный офис), когда они противоречат его природе, — а природа человека за последние 100 000 лет почти не изменилась. Может быть, люди не захотят заводить особых, генетически измененных детей, которые будут выглядеть как отклонение от нормы и вызывать насмешки со стороны сверстников. Это, надо заметить, снизит их шансы на успех в обществе. Одно дело — наряжать своих детей в нелепые одежды, и совсем другое — навсегда изменить их наследственность. (На свободном рынке, вероятно, найдется место и для необычных генов, но место это будет небольшим, ибо предложение определяется

потребительским спросом.) Более чем вероятно, что к концу века супружеским парам будет предлагаться на выбор целая библиотека генов, предназначенных в большинстве своем для исключения генетических заболеваний; будут там и гены для кое-каких генетических улучшений. Однако желающих финансировать исследования необычных генов будет немного, потому что и спрос на них будет невелик.

Настоящая опасность в этом смысле исходит не от потребительских запросов, а от диктаторских правительств, которые могут захотеть использовать генную инженерию в собственных целях, к примеру для выращивания сильных и послушных солдат.

Еще одна проблема возникнет в отдаленном будущем, когда у Земли появятся колонии на других планетах, где сила тяжести и климатические условия будут сильно отличаться от земных. Тогда — возможно, в следующем веке — появится смысл подумать о создании новой породы людей, способных адаптироваться к различным параметрам гравитации и атмосферы. Возможно, эти новые люди смогут потреблять иное количество кислорода, приспособиться к иной продолжительности суток, будут отличаться от нас по массе и обладать иным обменом веществ. Однако космические путешествия надолго останутся дорогим удовольствием. К концу этого века мы — в лучшем случае — получим небольшую базу на Марсе, но подавляющее большинство людей будут по-прежнему жить на родной планете. В ближайшие десятилетия и даже, вероятно, столетия космические путешествия останутся удовольствием для профессионалов, для богачей и, возможно, для горстки безрассудных колонистов.

Так что расщепление человечества на несколько космических видов в родной Солнечной системе и за ее пределами произойдет не в этом столетии, а может быть, и не в следующем. В обозримом будущем, если не произойдет каких-то эпохальных прорывов в космических технологиях, мы в основном останемся прикованными к Земле. Наконец, существует еще одна угроза, с которой человечество может столкнуться еще до 2100 г.: это опасность того, что технические достижения могут быть намеренно обращены против нас, в форме биологической войны.

### **Микробная война**

Биологическая война стара как мир, по крайней мере, как Библия. Древние воины швыряли тела умерших от заразной болезни через стены осажденных городов или отравляли колодцы телами больных животных. Еще один известный способ борьбы с противником — раздать среди его людей зараженную оспой одежду и одеяла. Но современные технологии позволяют генетически сконструировать микробы, которые способны будут стереть с лица земли миллионы людей. В 1972 г. США и Советский Союз подписали историческое соглашение, запрещающее использовать биологическое оружие в наступательных целях. Однако на сегодняшний день биоинженерные технологии получили такое развитие, что это соглашение практически потеряло смысл. Во-первых, невозможно отличить наступательные технологии от оборонительных, когда речь идет об исследовании ДНК. Методы манипулирования генами можно использовать в любых целях.

Во-вторых, генная инженерия позволяет модифицировать микробы и превращать их в настоящее оружие, усиливая смертельный эффект или заразность. Когда-то считалось, что только США и Россия владеют последними пробирками с возбудителем оспы — величайшим убийцей в истории человечества. В 1992 г. один советский перебежчик заявил, что русские разработали на основе оспы боевой штамм и даже произвели его до 20 тонн. С развалом Советского Союза возникла реальная угроза того, что когда-нибудь террористы смогут за деньги получить доступ к этому смертельному оружию.

В 2005 г. биологам удалось реконструировать вирус испанки, который в 1918 г. погубил больше людей, чем Первая мировая война. Что интересно, для этого ученые исследовали тело женщины, умершей тогда и похороненной на Аляске, в вечной мерзлоте, и образцы, взятые у больных солдат американской армии во время эпидемии.

Исследователи опубликовали полный геном вируса испанки в Интернете, сделав его известным всему миру. Многие ученые сомневаются в разумности такого решения, ведь может случиться так, что какой-нибудь студент, имеющий доступ к университетской лаборатории, от нечего делать возродит одного из величайших убийц в истории человечества.

На короткое время геном вируса испанки стал настоящим «золотым дном» для ученых, которые смогли наконец проанализировать его гены и разрешить давнюю загадку: как могла крохотная мутация вируса истребить такое количество людей? Вскоре ответ был найден. Вирус испанки, в отличие от других разновидностей, вызывает излишне резкую реакцию иммунной системы, которая начинает выделять большое количество жидкости. Именно она в конце концов и убивает пациента — человек буквально тонет в собственных выделениях. Как только это выяснилось, появилась возможность сравнить гены, вызывающие этот смертельный эффект, с генами вируса H1N1 и других разновидностей вируса гриппа. К счастью, ни в одном из них смертельный ген не обнаружен. Более того, теперь можно определить, как близко подошел тот или иной вирус к обретению такого опасного свойства; выяснилось, что H1N1 всё еще далек от роковой грани.

Но, если говорить о далекой перспективе, за все придется платить. С каждым годом манипулировать генами в живом организме становится все проще и проще. Цены на оборудование падают, а информация легко доступна в Интернете.

Некоторые ученые считают, что в ближайшие несколько десятилетий будет создана машина, которая позволит создавать любые гены, просто набирая на клавиатуре последовательность пар оснований. Если вы наберете А–Т–С–G и нажмете ввод, машина автоматически вырежет из молекулы ДНК названные основания и составит из них ген. Если так, то даже школьники когда-нибудь смогут произвольно манипулировать формами жизни.

В одном из кошмарных сценариев развития событий присутствует вирус СПИДа, получивший возможность передаваться воздушно-капельным путем. К примеру, в геноме вируса простуды присутствуют гены, позволяющие им существовать в микроскопических капельках аэрозоля, поэтому малейший чих больного распространяет заразу. Напротив, вирус СПИДа в настоящее время очень неустойчив по отношению к факторам окружающей среды. Но если гены вируса простуды внедрить в вирус СПИДа, то не исключено, что этот вирус тоже обретет способность существовать вне человеческого тела, хотя бы недолго. Если вирус СПИДа начнет передаваться, как обычная простуда, зараженной окажется значительная часть населения Земли. Известно также, что вирусы и бактерии иногда обмениваются генами, так что существует вероятность того, что передача генов от вируса простуды вирусу СПИДа произойдет естественным путем. Правда, вероятность такой случайной передачи очень мала.

Не исключено, что в будущем какая-нибудь группа террористов или какое-нибудь безответственное государство захочет превратить СПИД в оружие. Единственное, что может помешать им пустить такое оружие в ход, — это понимание того, что стоит выпустить вирус в окружающий мир, и они сами тоже станут его жертвами.

После 11 сентября 2001 г. подобная угроза даже была отчасти реализована. Неизвестное лицо разослало по почте известным политикам США пакеты с белым порошком, содержащим споры сибирской язвы. Тщательное микроскопическое исследование белого порошка показало, что споры сибирской язвы были модифицированы в направлении максимальной смертности и разрушительности. Страну внезапно охватил страх: что, если какая-нибудь террористическая группа получила доступ к продвинутому биологическому оружию? Хотя споры сибирской язвы можно обнаружить в почве и практически всюду в природе, только человек с достаточно высокой подготовкой и маниакальными намерениями мог провести всю операцию: очистить и модифицировать сибирскую язву, а затем и реализовать этот безумный план.

Несмотря на самые интенсивные поиски, злоумышленник так и не был найден (хотя известно, что главный подозреваемый недавно покончил с собой). Из этого случая ясно, что даже одиночка с достаточной биологической подготовкой может запугать целую страну.

Надо сказать, что главным сдерживающим фактором в биологической войне выступает примитивный инстинкт самосохранения. Во время Первой мировой войны отравляющие газы реально применялись на поле боя, и стало ясно, что эффективность их применения невелика. Атмосферные условия (сила и направление ветра) нередко меняются самым непредсказуемым образом, так что газ вместо позиций противника вполне может накрыть ваши собственные позиции. Вообще, военный эффект отравляющих веществ заключается в основном в запугивании противника, а не в нанесении реального ущерба. Ни одно решительное сражение не было выиграно с примени-

ем ядовитого газа. И даже в разгар холодной войны обе стороны понимали, что отравляющие вещества и биологическое оружие могут произвести на поле боя непредсказуемый эффект, а война с их применением — легко перерасти в ядерную.

В данной главе речь шла о манипуляции генами, белками и молекулами. В связи с этим возникает следующий логичный вопрос: насколько реально манипулировать отдельными атомами?

<sup>1</sup> Это положение можно проиллюстрировать. В 2008 г. мировое производство энергии составило 144 трлн кВт·ч, а среднее энергопотребление в США оказалось равным 87 тыс. кВт·ч на душу населения. Элементарная операция деления показывает, что американский уровень энергопотребления может позволить себе лишь 1,65 млрд человек. Чтобы «стиль жизни, характерный для среднего класса» был доступен всем землянам, производство энергии нужно увеличить вчетверо, а это уже может самым серьезным образом сказаться на климате Земли. — *Прим. пер.*

Почему у человека некоторые органы — парные



Иллюстрация, показывающая различные типы симметрий, существующие на Земле. Демонстрируется в Музее естественной истории имени Филда в Чикаго, США. Здесь показаны и те виды симметрии, которые не были описаны в этой статье, поскольку не встречаются у человека (например, спиральная симметрия раковин моллюсков). Изображение с сайта [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)

Вначале попробуем ответить на вспомогательный вопрос: почему у человека некоторые части тела симметричны, а другие — нет?

**Симметрия — базовое свойство большинства живых существ.** Быть симметричным очень удобно. Подумайте сами: если у вас со всех сторон есть глаза, уши, носы, рты и конечности, то вы успеете вовремя почувствовать что-то подозрительное, с какой бы стороны оно ни подкрадывалось, и, в зависимости от того, *какое* оно, это подозрительное, — съесть его или, наоборот, от него удрать.

Самая безупречная, «самая симметричная» из всех симметрий — *сферическая*, когда у тела не отличаются верхняя, нижняя, правая, левая, передняя и задняя части, и оно совпадает само с собой при повороте вокруг центра симметрии на любой угол. Однако это возможно только в такой среде, которая сама идеально симметрична во всех направлениях и в которой со всех сторон на тело действуют одни и те же силы. Но на нашей земле подобной среды нет. Существует по крайней мере одна сила — сила тяжести, — которая действует только по одной оси (верх-низ) и не влияет на ос-

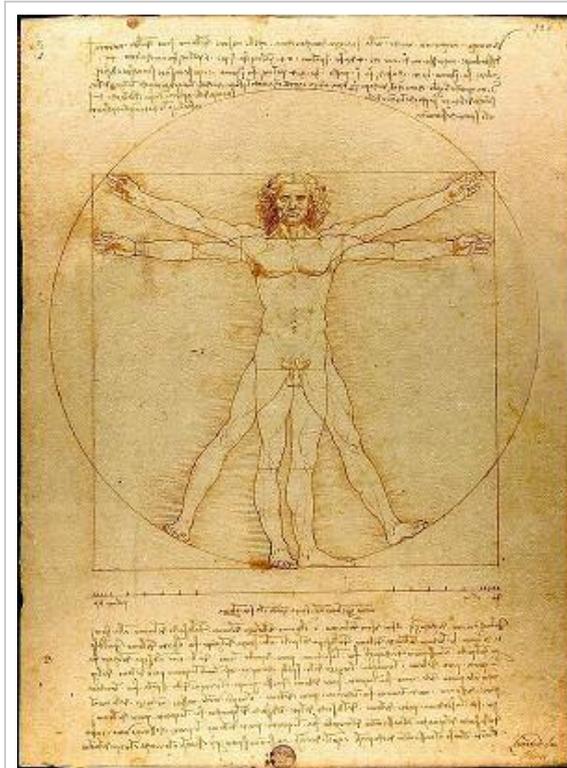
тальные (вперед-назад, вправо-влево). Она всё тянет вниз. И живым существам приходится к этому приспособливаться.

Так возникает следующий тип симметрии — *радиальная*. У радиально-симметричных существ есть верхняя и нижняя части, но правой и левой, передней и задней нет. Они совпадают сами с собой при вращении только вокруг одной оси. К ним относятся, например, морские звезды и гидры. Эти создания малоподвижны и занимаются «тихой охотой» за проплывающей мимо живностью.



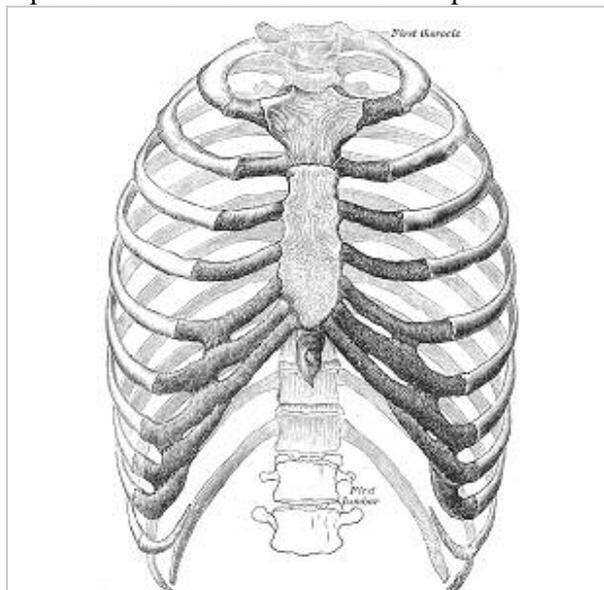
Актинии (морские анемоны) — пример радиально симметричных организмов. Рисунок из книги Эрнста Геккеля «Красота форм в природе». Изображение с сайта [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)

Но если какое-то существо собирается вести активный образ жизни, гонясь за жертвами и удирая от хищников, для него приобретает важность еще одно направление — передне-заднее. Та часть тела, которая находится впереди, когда животное движется, становится более значимой. Сюда «переползают» все органы чувств, а заодно и нервные узлы, которые анализируют полученную от органов чувств информацию (у некоторых счастливиц эти узлы потом превратятся в головной мозг). К тому же, спереди должен находиться рот, чтобы успеть ухватить настигнутую добычу. Всё это обычно располагается на отдельном участке тела — голове (у радиально-симметричных животных головы нет в принципе). Так возникает *билатеральная* (или *двусторонняя*) симметрия. У билатерально-симметричного существа отличаются верхняя и нижняя, передняя и задняя части, и только правая и левая идентичны и являются зеркальным отображением друг друга. Этот тип симметрии характерен для большинства животных, включая и человека.



«Витрувианский человек» Леонардо да Винчи показывает пример билатеральной симметрии. Изображение с сайта [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)

У некоторых животных, например у кольчатых червей, помимо билатеральной есть и еще одна симметрия — *метамерная*. Их тело (за исключением самой передней части) состоит из одинаковых члеников-метамеров, и если сдвигаться вдоль тела, червь сам с собой «совпадает». У более развитых животных, включая человека, сохраняется слабое «эхо» такой симметрии: в каком-то смысле, наши позвонки и рёбра тоже можно назвать метамерами.



Человеческие ребра имеют некоторые черты метамерной симметрии. *First thoracic* — первый грудной позвонок, *first lumbar* — первый поясничный. Изображение с сайта [ru.wikipedia.org](http://ru.wikipedia.org)

Итак, почему у человека есть *парные* органы, мы разобрались. Теперь обсудим, откуда взялись непарные.

Для начала попробуем понять: что же является осью симметрии для самых простых, радиально симметричных, примитивных многоклеточных? Ответ простой: это пищеварительная система. Вокруг нее и выстраивается весь организм, и организован он так, чтобы каждая клеточка тела находилась близко к «кормушке» и получала достаточное количество питательных веществ. Представим себе гидру: ее рот симметрично окружен щупальцами, которые загоняют туда добычу, а кишечная полость находится в самой середине организма и является осью, вокруг которой формируется всё остальное тело. Пищеварительная система у таких существ одна по определению, потому что «под нее» и выстраивается весь организм.

Постепенно животные усложнялись, и их пищеварительная система тоже становилась всё более совершенной. Кишечник удлинился, чтобы более эффективно переваривать пищу, и поэтому ему пришлось сложиться в несколько раз, чтобы поместиться в брюшной полости. Появились дополнительные органы — печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, — которые расположились в организме асимметрично и «подвинули» некоторые другие органы (например, из-за того, что печень расположена справа, правая почка и правый яичник/яичко сдвинуты вниз относительно левого). У человека изо всей пищеварительной системы только рот, глотка, пищевод и анальное отверстие сохранили свое положение на плоскости симметрии организма. Но пищеварительная система и все ее органы так и остались у нас в единственном экземпляре.

Теперь посмотрим на кровеносную систему. Если животное маленькое, у него нет проблемы с тем, чтобы питательные вещества дошли до каждой клеточки, — ведь все клетки находятся достаточно близко к пищеварительной системе. Но чем больше живое существо, тем острее для него возникает проблема доставки питания до «отдаленных провинций», находящихся на большом расстоянии от кишечника, на периферии тела. Появляется потребность в чём-то, что «кормило» бы эти участки, а кроме этого, соединяло всё тело воедино и позволяло далеко расположенным регионам «общаться» между собой (а у некоторых животных также разносило бы кислород от органов дыхания по всему телу). Так появляется кровеносная система.

Кровеносная система выстраивается вдоль пищеварительной, и поэтому состоит она, в самых примитивных случаях, всего лишь из двух главных сосудов — брюшного и спинного — и нескольких соединяющих их дополнительных. Если существо маленькое и слабоподвижное (как, например, ланцетник), то для того, чтобы кровь двигалась по сосудам, достаточно сокращения самих этих сосудов. Но относительно крупным существам, ведущим более активный образ жизни (например, рыбам), этого мало. Поэтому у них часть брюшного сосуда превращается в специальный мышечный орган, с силой толкающий кровь вперед, — сердце. Поскольку оно возникло на непарном сосуде, то и само оно «одинокое» и непарное. У рыб сердце симметрично само по себе и в теле располагается на плоскости симметрии. Но у наземных животных, в связи с появлением второго круга кровообращения, левая часть сердечной мышцы становится больше правой, и сердце сдвигается в левую сторону, теряя и симметричность своего положения, и свою собственную симметрию.

## **А есть ли настроение смеха у животных?**

А улыбка ли это?

Очень важный отправной пункт — договориться, что можно считать у животных улыбкой или смехом. За эталон сравнения мы берем человеческую улыбку и человеческий смех. В биологии одинаковыми терминами принято называть гомологичные структуры — например, органы, которые уже имелись у общих предков сравниваемых видов. Скажем, гомологичны друг другу (как передние конечности) крыло птицы и рука человека. Кроме органов, гомологичными могут быть и унаследованные от общих предков гены. Очевидно, что кроме органов и генов могут быть гомологичными и многие формы поведения — они ведь тоже наследуются.

Для органов хорошо разработаны критерии, помогающие установить их гомологию (см., например, соответствующую статью в Википедии). Для генов такой критерий — сходство их нуклеотидных последовательностей. Но как же установить, гомологичны ли улыбка человека и оскал зубов шимпанзе или собаки? Может быть, они только внешне похожи? Даже если они демонстрируются в

сходных ситуациях и выполняют похожую роль, они вполне могли возникнуть независимо (биологи называют такие признаки аналогичными). Тогда обезьянью «улыбку», конечно, можно так называть (как мы называем крылом и крыло птицы, и крыло бабочки) — но всё-таки надо помнить, что это нечто совсем другое, чем человеческая улыбка.

Однако некоторые критерии, разработанные для выяснения гомологии органов, годятся и при определении гомологии форм поведения. Так, если, при всём несхождении форм поведения у двух видов, между этими двумя формами можно найти ряд промежуточных форм поведения у других, родственных видов, то это сильный довод в пользу их гомологии<sup>1</sup>. Если за две формы поведения отвечают сходные цепи нейронов мозга — это тоже довод в пользу их гомологии (например, гомогичен чесательный рефлекс у всех наземных позвоночных — от лягушек до собак). Сейчас появились и другие возможности устанавливать гомологию поведенческих актов. Даже не зная точных нейронных цепей, можно установить, какие участки мозга активируются при том или ином поведении. Иногда удается даже узнать, какие гены отвечают за конкретную форму поведения — например, какие из них начинают активнее работать и производить белки при определенной форме поведения.

Так вот, с помощью разных методов установлено, что орангутаны, шимпанзе и гориллы точно и улыбаются, и смеются. Вероятно, улыбаются и смеются собаки. Что совсем уж неожиданно — почти наверняка смеются крысы. Когда это открыли, ученые долго не хотели этому верить. Но сейчас это общепризнанный факт.

Младенцы начинают улыбаться даже в том случае, если родились глухими и слепыми.

У нормальных младенцев так называемая «социальная улыбка» появляется к концу первого месяца жизни в ответ на вид человеческого лица (или его нарисованной схемы). Эти данные показывают, что улыбка — врожденная форма поведения (хотя впоследствии и регулируется произвольно). То же можно сказать и о смехе. Такие врожденные формы поведения человека почти всегда можно найти и у его ближайших родственников, приматов.

И люди, и животные улыбаются, когда хотят продемонстрировать друг другу дружелюбие.

При этом улыбка — оскаленные зубы! — вроде бы должна восприниматься как угроза.

И действительно, бывает ведь «зловещая улыбка», «издевательский смех» или «торжествующий смех» победителя над побежденным. Но обычная улыбка воспринимается прямо противоположным образом — как «дружелюбный оскал». Показывая зубы, улыбающийся как бы говорит адресату: «Вот как я мог бы с тобой поступить, но не поступлю!» (эту идею высказал великий этолог Конрад Лоренц). Так что улыбка — это ритуализованная угроза, превращенная в приветствие. Еще можно было бы назвать ее «укус без укуса». Между улыбкой и укусом есть и промежуточные формы поведения: например, при «игре со щекоткой» (см. ниже) щенки и многие дети в возрасте 2–3 лет демонстрируют, кроме улыбки и смеха, «игровые» укусы.

Смех животные чаще всего используют при шуточном нападении — например, при игре, когда партнеры щекочут друг друга или один щекочет другого. (Почти всегда в этой ситуации смеются и люди.) Человекообразные обезьяны от щекотки издают звуки, довольно похожие на человеческий смех. В частности, звуки издаются и при вдохе, и при выдохе (у людей звуки обычно издаются на выдохе, а у человекообразных обезьян почти во всех случаях — только на вдохе). Интересно, что при смехе люди не произносят букв и слогов (ученые говорят, что при этом отсутствует артикуляция). Связано это прежде всего с тем, что при смехе работа центров речи у человека подавляется.

А вот смех крыс просто так услышать нельзя. Они смеются слишком тоненько — издают ультразвуки частотой 50 кГц. Обычно смеются крысята — во время игры или когда приглашают друг друга поиграть.

Зачем улыбки и смех нужны животным

Улыбки и смех характерны для социальных (общественных) животных, которые при драках могут нанести друг другу серьезные травмы. Как правило, они тормозят агрессию, служат средством умиротворения. В играх с шуточным нападением смех сигнализирует, что это — игра, что напа-

<sup>1</sup> В рамках эволюционной биологии гомология интерпретируется как сходство, обусловленное происхождением от общего предка.

дающий не будет кусаться по-настоящему. При этом очень важно, чтобы сигнал был понятен — недаром и люди самых разных культур обычно легко отличают искреннюю улыбку от угрожающего оскала.

С часто смеющимися крысами охотнее общаются и играют их сородичи. Яак Панксепп (Jaak Panksepp), открывший смех у крыс, так описывает его возможные функции: «Смех — признак хорошего характера и умения ладить с окружающими; поэтому часто смеющиеся крысы воспринимаются как хорошие партнеры для игр, а такие игры иногда могут кончаться и размножением. Смех — признак психического здоровья, как пышный хвост павлина — признак его физического здоровья». То есть предполагается, что смех играет роль при половом отборе.

Как смеются крысы, можно посмотреть и послушать [здесь](#).

Как смеются гориллы и детеныши орангутанов — [здесь](#).

А как щекочут говорящую гориллу по ее просьбе — [здесь](#).

## Есть ли у муравья уши?

Берясь за этот вопрос, я думал: «Ну, уж про муравьев-то всё наверняка известно — и что, и как, и чем они слышат!» Оказалось — ничего подобного! Для мирмекологов (так называют специалистов по муравьям) несомненно только одно: муравьи умеют общаться с помощью звуков. И раз так — значит, у них совершенно точно есть слух и органы, которые (с довольно большой натяжкой) можно назвать ушами.

А «уши» муравьиные нисколько не похожи на то, что мы с вами привыкли называть этим красивым словом. И «ушей» этих несколько видов. И слух — отнюдь не единственная их функция. И расположены они не только на голове, но и... Ладно, обо всём по порядку.

Как известно, звуки могут распространяться не только по воздуху, но и по жидкости (например, воде) и даже по твердым телам (например, почве, стволам деревьев и листьям). И если для людей важнее всего «воздушные» звуки, то для муравьев, которые всю свою жизнь ползают по земле, деревьям и другим твердым вещам, огромное значение имеют «твердые» звуки. (В принципе, человек тоже способен слышать «твердосубстратные» звуки. Вспомните Василису Прекрасную, которая прикладывает ухо к земле, чтобы услышать, далеко ли скачет Кащей Бессмертный на своем богатырском коне.)

А чтобы такие «твердые» звуки распознать, нужно уметь воспринимать вибрации, колебания субстрата. И для этого мало двух ушей на голове — органы слуха должны быть расположены везде, где только организм соприкасается со «звучащей» поверхностью, то есть практически по всему телу.

По строению эти органы тоже ничуть не похожи на уши людей или, скажем, зайцев. Поскольку они не должны воспринимать пролетающие в воздухе волны, то им совершенно ни к чему тот наружный «уловитель» в виде раковины, который мы и привыкли называть ухом. А состоят эти слуховые органы из своеобразных «струн» (они называются сколопидии), натянутых между кутикулой (наружным скелетом насекомого) и специальной гибкой мембраной.

Каждый сколопидий состоит из трех клеток, одна из которых — нервная. Если поверхность, к которой прикасается муравей, начнет колебаться, то кутикула начнет тянуть сколопидий. Когда сколопидий растягивается, то нервная клетка под воздействием натяжения возбуждается и отправляет импульс в соответствующий нервный узел. Таким образом колебания поверхности превращаются в нервные импульсы, и муравей слышит звук. Вышеописанные органы называются хордональными и занимаются не только различением звуков, но также и проприоцепцией — то есть они чувствуют растяжение мышц и определяют положение тела в пространстве.

Итак, с «твердыми» звуками мы разобрались. Но слышит ли муравей также «воздушные» звуки? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет, однако можно экстраполировать на муравьев данные, полученные на других насекомых — например, комарах и мухах.

А мухи и комары умеют слышать «воздушные» звуки с помощью специальных щетинок, расположенных на усиках. Звуковая волна шевелит такую щетинку, щетинка тянет за сколопидий, от этого расположенный в сколопидии нейрон разряжается и отправляет в нервный узел импульс. Такие органы слуха называются *джонстоновыми органами*. Они являются подтипом хордотональных органов и чувствительны только в ближнем поле (обычно на расстоянии не более десятков сантиметров). Нетрудно понять, что они будут ощущать не только звуки как таковые, но и любое колебание воздуха — например, ветер, вызванный приближающейся мухобойкой.

И кроме того, у насекомых есть еще один вид органов чувств, способных к восприятию звуков, — *трихоидные сенсиллы*. Этим сложным словосочетанием называются крохотные щетинки на теле насекомого. Эти щетинки непосредственно (а не через сколопидий, как джонстоновы органы) соединены с нервным окончанием, и, когда звуковая волна (или просто ветер) колеблет трихоидные сенсиллы, нервное окончание возбуждается и генерирует импульс, и в результате информация о колебаниях доходит до соответствующего нервного узла. У муравьев есть трихоидные сенсиллы, но вот достаточно ли они чувствительны, чтобы воспринимать звуки, до сих пор окончательно не выяснено.

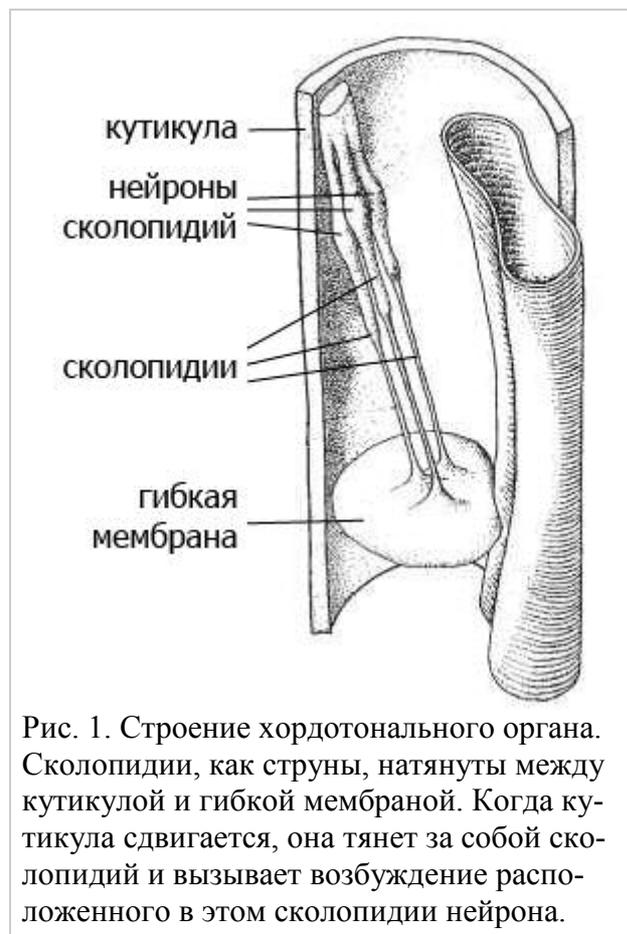


Рис. 1. Строение хордотонального органа. Сколопидии, как струны, натянуты между кутикулой и гибкой мембраной. Когда кутикула сдвигается, она тянет за собой сколопидий и вызывает возбуждение расположенного в этом сколопидии нейрона.

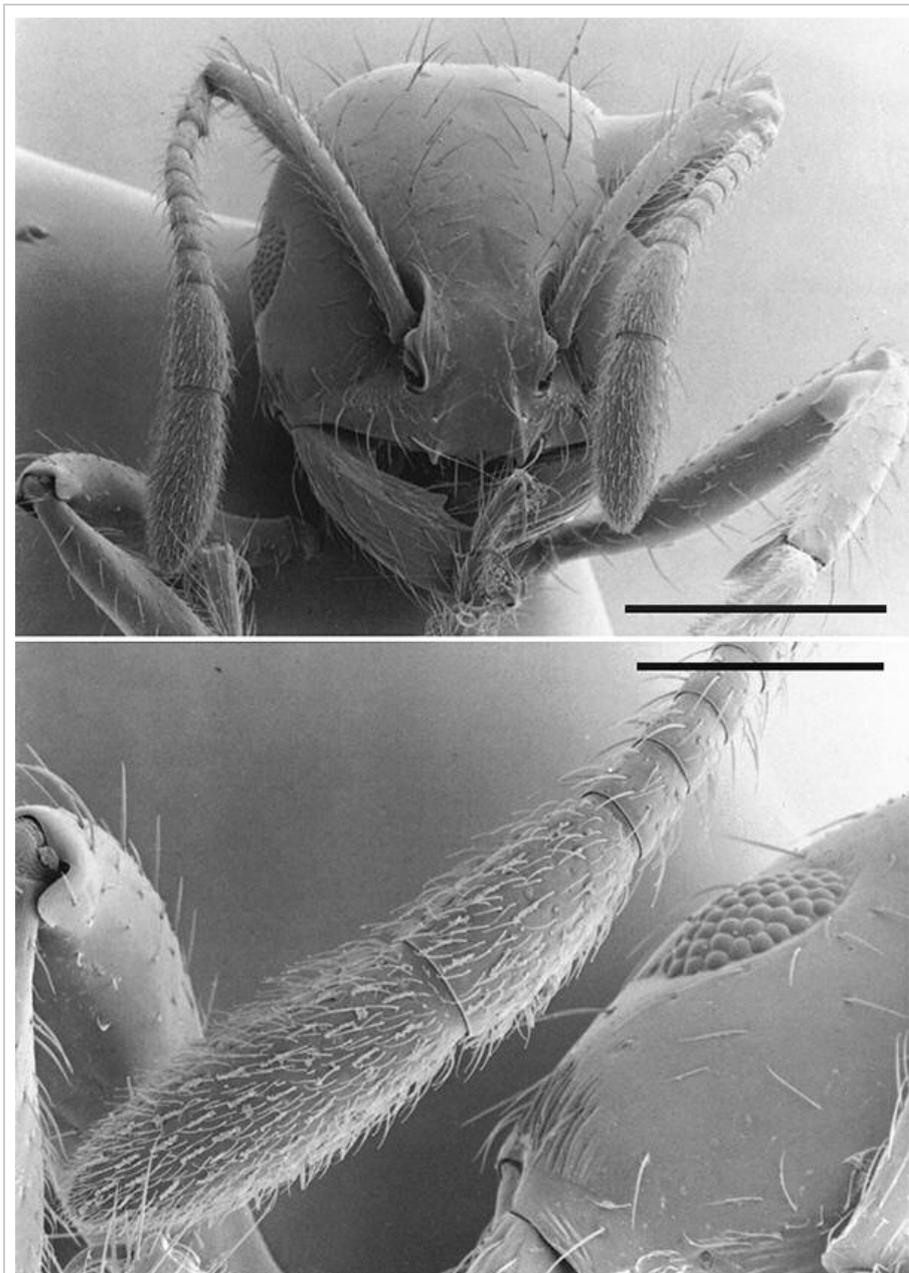


Рис. 2. Усики муравья (электронная микрофотография). На усиках расположены джонстоновы органы, а также много трихоидных сенсилл, но неизвестно, достаточно ли они чувствительны, чтобы слышать звуки. Длина масштабной линейки на верхнем рисунке 500 мкм, на нижнем — 200 мкм. Фото из статьи: R. Hickling and R. L. Brown. [Analysis of acoustic communication by ants](#) // *Journ. Acoust. Soc. Amer.* 2000. V. 108, No. 4. Pp. 1920–1929

Зато кое-что известно насчет того, как муравьи используют звуковую сигнализацию. Например, муравьи-[кампонотусы](#), или древооточцы, выгрызающие свои гнезда в древесине, ударяют челюстями или брюшком по стенкам гнезда, чтобы призвать сородичей на его защиту. А еще многие муравьи умеют стрекотать, потирая брюшком о специальные «тёрки» на стебельке между грудью и брюшком (рис. 3). Стрекот получается еле слышным, человеческое ухо едва различает его даже на близком расстоянии. Однако муравьям такой громкости достаточно, и они прекрасно могут общаться друг с другом с помощью стрекотания.

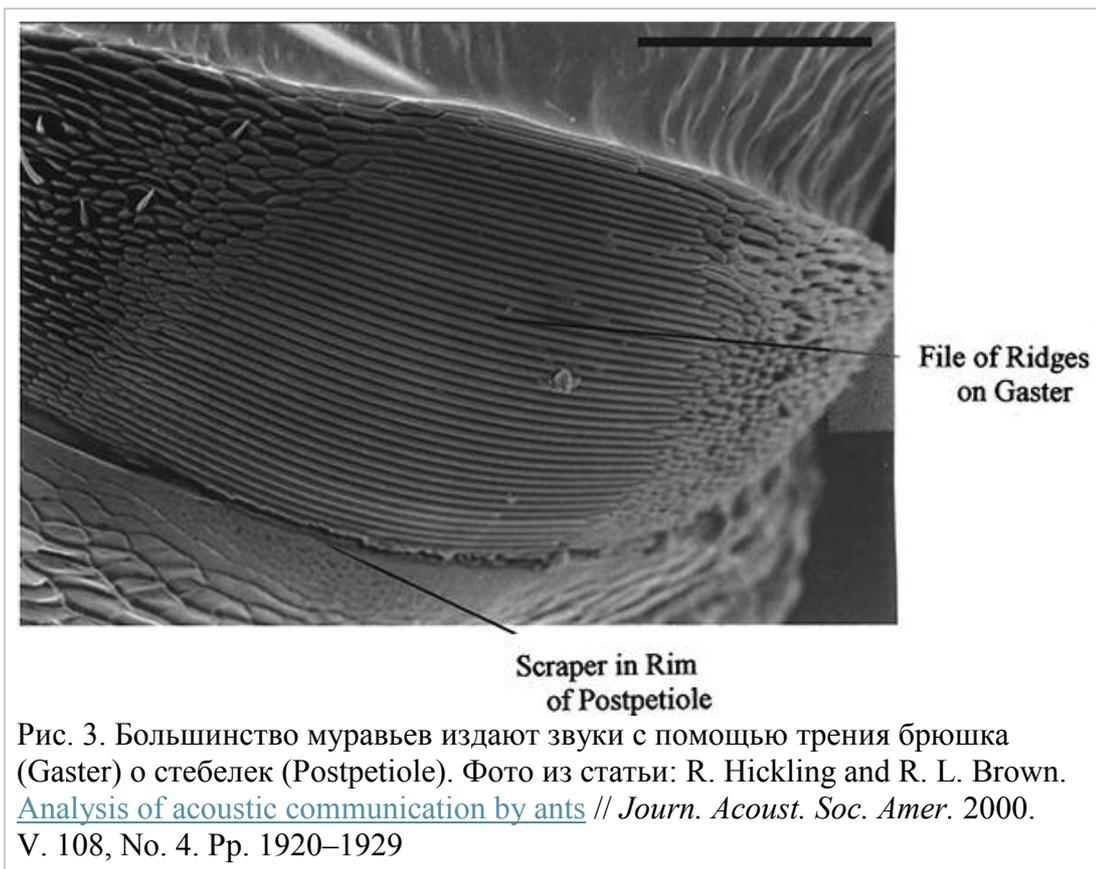


Рис. 3. Большинство муравьев издают звуки с помощью трения брюшка (Gaster) о стебелек (Postpetiole). Фото из статьи: R. Hickling and R. L. Brown. [Analysis of acoustic communication by ants](#) // *Journ. Acoust. Soc. Amer.* 2000. V. 108, No. 4. Pp. 1920–1929

Например, это стрекотание передается через почву. Сородичи могут откопать закопанного в песок муравья, услышав его «крики о помощи».

И через листья и ветви деревьев вибрация от стрекотания тоже передается. Используют это некоторые муравьи весьма неожиданным образом. Оказалось, что у муравьев-листорезов вибрация брюшка передается к челюстям (мандибулам). Когда мандибулы режут лист, то вибрируют с частотой около 1 кГц (тысячу раз в секунду!). Благодаря этому лист режется если и не быстрее, то ровнее и аккуратнее.

А позже выяснилось, что муравьи чаще стрекочут, когда режут не более жесткие, а более вкусные листья! Оказалось, что при этом к более крупным рабочим муравьям подбегают более мелкие. Потом крупный рабочий тащит срезанный лист в муравейник, а мелкие забираются на лист и едят на нём. Но они не просто катаются, а, например, защищают рабочих-носильщиков от мух, которые пытаются отложить на тело крупных рабочих свои яички.

Недавно выяснилось, что звуки для общения используют не только муравьи, но и их паразиты. В муравейнике обычно живут сотни видов других насекомых. Среди них — гусеницы некоторых бабочек-голубянок. Эти гусеницы похожи на личинку определенного вида муравьев по виду, а главное, по запаху. Рабочие муравьи, найдя такую гусеницу, тащат ее в гнездо. Гусеницы некоторых видов продолжают так хорошо подражать личинкам, что рабочие муравьи кормят их, как своих собственных младших сестер (рабочие муравьи — это бесплодные самки, а личинки — их сестры).

Недавно выяснилось, что гусеницы и куколки «голубянок-кукушат» издают звуки, подражая взрослым муравьям. При этом, как оказалось, у муравьев-хозяев (одного из видов рода *Myrmica*) матки и рабочие муравьи стрекочут по-разному. Если проигрывать рабочим звуки, издаваемые маткой, они окружают источник звука и принимают характерные «защитные» позы, как будто охраняют настоящую матку. Хитрые гусеницы и куколки голубянок подражают именно звукам матки, и рабочие муравьи бросаются их охранять!

Этот пример показывает, что звуки могут играть в жизни муравьиной семьи важную роль: в частности, королевский «хорошо поставленный голос» помогает матке занимать высшую ступень в иерархии. А значит, муравьи хорошо различают разные звуки своих сородичей — чем бы они ни слышали...

## **Вычислительная биология**

### **Основные проблемы**

Вычислительное моделирование как инструмент обеспечения современного уровня научных исследований и проектных работ в области биологии, фармакологии и медицины в нано- размерном диапазоне.

### **Проблематика моделирования.**

#### **Введение**

Из опыта производства кремниевых микроэлектронных устройств известно, что развитие теории и методов моделирования неизбежно приводит к существенному экономическому эффекту (ввиду экономии времени и средств, а также повышения качества продукции). Теория и моделирование — те области, где новые результаты могут быть получены без прямых экспериментальных исследований. Более того, в некоторых случаях именно теория и моделирование позволяют правильно интерпретировать получаемые в эксперименте данные, которые иногда являются неоднозначными (например, из-за сложности эксперимента или усреднения величин в процессе измерения). И наконец, теория и моделирование исключительно важны для изучения функционирования нано- систем в живых клетках (которые могут служить моделями для нанотехнологий будущего). Напомним, что именно природные «наномшины» (белки) стали источниками идей для разработки многих наноустройств и наносистем.

Однако для успешного применения в нано технологиях современные методы теории и моделирования должны быть значительно усовершенствованы. Например, методы квантово химических расчетов и молекулярной динамики должны быть развиты до такой степени, чтобы они могли обеспечить оценку поведения нано размерных материалов и их характеристик (термофизических, термодинамических, электрических, магнитных и реологических). Оптимизация наноразмерных материалов и устройств потребует исследования тысяч вариантов конструирования до получения конечного продукта. При моделировании свойств наноматериалов и наноустройств необходимо учитывать все разнообразие условий их эксплуатации и окружения, что, в свою очередь, требует изучения и моделирования их поведения в разных масштабах (молекулярный, нано-, мезо- и макро-скопический масштабы) до начала производства и использования.

Указанные технические проблемы моделирования наноматериалов усугубляются сложностью моделируемых объектов. Например, моделируя наноустройства, трудно четко выделить их отдельные компоненты (поскольку их следует рассматривать в качестве составляющих архитектуры более сложных систем), и работа в целом может быть оценена лишь с учетом окружения, а также взаимодействия с макро- и мезомасштабными элементами. В качестве примера такой «иерархии» усложнения для электроники можно привести следующую схему:

*Материалы -> Устройства -> Цепи -> Системы -> Архитектура*

Проблематика моделирования на примере нанобиотехнологий. Считается, что нанобиотехнологии являются сектором нанотехнологий, прежде всего заимствующим способы функционирования или структуры живых систем. Отсюда для развития отрасли ставятся задачи использования биологических структур и процессов для получения новых материалов, биосенсоров, биоэлектронных устройств или поатомной сборки наномашин с использованием биологических компонентов, что еще в 1999-2002 гг. в России и Евросоюзе было названо нанобионикой, а в США биомиметикой.

***Нанобионика** (англ. Nanobionics) – прикладная наука о применении в технических устройствах и системах принципов организации, свойств, функций и структур живой природы, то есть формы живого в природе и их промышленные аналоги.*

Другое направление исследований вытекает из потребностей медицинских приложений и осуществляет привнесение искусственных наноразмерных частиц, технических материалов и интерфейсов в мир биосистем, что подразумевают развитие новых методов инструментального исследования живых систем, диагностики и лечения заболеваний, в том числе создании фармакологических средств, а также новых ДНК фрагментов – прототипов «исправленных фрагментов»

*Бионика в широком смысле (от др.-греч. βίον — живущее) — прикладная наука о применении в технических устройствах и системах принципов организации, свойств, функций и структур живой природы, то есть формы живого в природе и их промышленные аналоги. Проще говоря, бионика - это соединение биологии и техники. Бионика рассматривает биологию и технику совсем с новой стороны, объясняя, какие общие черты и какие различия существуют в природе и в технике.*

*Различают:*

- *биологическую бионику, изучающую процессы, происходящие в биологических системах;*
- *теоретическую бионику, которая строит математические модели этих процессов;*
- *техническую бионику, применяющую модели теоретической бионики для решения инженерных задач.*
- *Бионика тесно связана с биологией, физикой, химией, кибернетикой и инженерными науками: электроникой, навигацией, связью, морским делом и другими.*

**Создание модели в бионике** — это половина дела. Для решения конкретной практической задачи необходима не только проверка наличия интересующих практику свойств модели, но и разработка методов расчёта заранее заданных технических характеристик устройства, разработка методов синтеза, обеспечивающих достижения требуемых в задаче показателей.

И поэтому многие бионические модели, до того как получают техническое воплощение, начинают свою жизнь на компьютере. Строится математическое описание модели. По ней составляется компьютерная программа — бионическая модель. На такой компьютерной модели можно за короткое время обработать различные параметры и устранить конструктивные недостатки.

Именно так, на основе программного моделирования, как правило, проводят анализ динамики функционирования модели; что же касается специального технического построения модели, то такие работы являются, несомненно, важными, но их целевая нагрузка другая. Главное в них — изыскание лучшей экспериментальной технологической основы, на которой эффективнее и точнее всего можно воссоздать необходимые свойства модели. Накопленный в бионике практический опыт неформализованного «размытого» моделирования чрезвычайно сложных систем имеет общенаучное значение. Огромное число её эвристических методов, совершенно необходимых в работах такого рода, уже сейчас получило широкое распространение для решения важных задач оптимального управления, экспериментальной и технической физики, экономических задач, задач конструирования многоступенчатых разветвлённых систем связи и т. п. Сегодня бионика имеет несколько направлений.

Архитектурно-строительная бионика изучает законы формирования и структурообразования живых шуб, занимается анализом конструктивных систем живых организмов по принципу экономии материала, энергии и обеспечения надёжности. Нейробионика изучает работу мозга, исследует механизмы памяти. Интенсивно изучаются органы чувств животных, внутренние механизмы реакции на окружающую среду и у животных, и у растений.

**Биокомпьютинг** (или квазибиологическая парадигма (англ. Biocomputing) — биологическое направление в искусственном интеллекте, сосредоточенное на разработке и использовании компьютеров, *которые функционируют как живые организмы* или содержат биологические компоненты, **так называемые биокомпьютеры**.

Родоначальником биологического направления в кибернетике является У. Мак-Каллок, а также последующие идеи М. Конрада, которые привели к направлению — биомолекулярная электроника. В отличие от понимания искусственного интеллекта по Джону Маккарти, когда исходят из положения о том, что искусственные системы не обязаны повторять в своей структуре и функционировании структуру и протекающие в ней процессы, присущие биологическим системам, сторонники данного подхода считают, что феномены человеческого поведения, его способность к обучению и адаптации, есть следствие именно биологической структуры и особенностей её функционирования.

Часто квазибиологической парадигме противопоставляют понимание искусственного интеллекта по Джону Маккарти, тогда говорят о:

- восходящем (англ. Bottom-Up AI) ИИ, на котором базируется квазибиологическая парадигма
- нисходящем (англ. Top-Down AI) ИИ — создание экспертных систем, баз знаний и систем логического вывода, имитирующие высокоуровневые психические процессы, и как правило говорят о рациональном ИИ

«Парадигма фон Неймана» является основой подавляющего большинства современных средств обработки информации. Она оптимальна, когда решаются массовые задачи достаточно низкой вычислительной сложности.

Квазибиологическая парадигма фон Неймана сегодня по своему содержанию и возможным приложениям значительно богаче, чем первоначальный подход Мак Каллока и Питса. Она находится в процессе развития и изучения возможностей создания на её основе эффективных средств обработки информации.

*Джон фон Нейман (1903 – 1957) сделавший важный вклад в квантовую физику, квантовую логику, функциональный анализ, теорию множеств, информатику, экономику и другие отрасли науки и как создатель теории игр и концепции клеточных автоматов. Наиболее известен как человек, с именем которого (спорно) связывают архитектуру большинства современных компьютеров (так называемая архитектура фон Неймана), применением теории операторов.*

Ведущим критерием отнесения работ к категории "нано" все еще остается размер рассматриваемых систем, способ их получения или просто конъюнктурные ссылки на присутствие биомолекул и междисциплинарность работ. В результате специфические границы сектора нанобиотехнологических разработок остаются излишне размытыми, возникают риски утери значимых, а может быть, даже уникальных направлений работ. Обсуждаемая проблема во многом вытекает из смешения терминов "процесс" и "объект", а именно, двух наиболее ранних определений понятия нанотехнологии.

Первое определение было совершенно оправданно, но касалось только принципов создания различных объектов, а не получаемых результатов. Его формулировка сводилась к возможности атомно-молекулярной сборки (атом за атомом, молекула за молекулой), прежде всего по принципу "снизу вверх" (**bottom up**). Вскоре выяснилось, что при определенном малом размере некоторые получаемые материалы демонстрируют совершенно новые свойства. Появились понятия "нанокластер", "наночастица", "наномасштабный объект". Вместе с ними на основании эмпирических наблюдений сформировалось второе определение, устанавливающее, что нанотехнологии оперируют объектами, имеющими примерные характеристические размеры от 1 до 100 нм хотя бы в одном из пространственных измерений. При этом произошла невольная подмена понятий "процесс" и "объект". Ясно, что если сборка путем атомно-молекулярного ассемблирования или засемблирования систем действительно нанопроцесс, то его результат вовсе не обязательно является нанообъектом. Вместе с тем, естественно, понятие нанопроцесс стало применяться для описания новых видов поведения систем, а не только методов их получения. Однако здесь уместно напомнить, что в интервал "наноразмеров" почти точно попадает т.н. микромир хорошо известных молекул и молекулярных процессов, хорошо подчиняющихся правилам квантовой или молекулярной механики.

## **Проблематика моделирования на примере нано биотехнологий**

Считается, что нано биотехнологии являются сектором нано технологий, прежде всего занимающимся способами функционирования или структуры живых систем. Отсюда для развития отрасли ставятся задачи использования биологических структур и процессов для получения новых материалов, биосенсоров, биоэлектронных устройств или по-атомной сборки нано машин с использованием биологических компонентов, что еще в 1999-2002 гг. в России и Евросоюзе было на-

звано нанобионикой, а в США биомиметикой. Другое направление исследований вытекает из потребностей медицинских приложений и осуществляет привнесение искусственных нано размерных частиц, технических материалов и интерфейсов в мир биосистем, что подразумевают развитие новых методов инструментального исследования живых систем, диагностики и лечения заболеваний. Ведущим критерием отнесения работ к категории "нано" все еще остается размер рассматриваемых систем, способ их получения или просто конъюнктурные ссылки на присутствие биомолекул и междисциплинарность работ. В результате специфические границы сектора нанобиотехнологических разработок остаются излишне размытыми, возникают риски утери значимых, а может быть, даже уникальных направлений работ.

Обсуждаемая проблема во многом вытекает из смешения терминов "процесс" и "объект", а именно, двух наиболее ранних определений понятия нанотехнологии. Первое определение было совершенно оправданно, но касалось только принципов создания различных объектов, а не получаемых результатов. Его формулировка сводилась к возможности атомно-молекулярной сборки (атом за атомом, молекула за молекулой), прежде всего по принципу "снизу вверх" (bottom up). Вскоре выяснилось, что при определенном малом размере некоторые получаемые материалы демонстрируют совершенно новые свойства. Появились понятия "нанокластер", "наночастица", "наномасштабный объект".

Вместе с ними на основании эмпирических наблюдений сформировалось второе определение, устанавливающее, что нанотехнологии оперируют объектами, имеющими примерные характеристические размеры от 1 до 100 нм хотя бы в одном из пространственных измерений. При этом произошла невольная подмена понятий "процесс" и "объект". Ясно, что если сборка путем атомно-молекулярного асемблирования или дисасемблирования систем действительно нанопроцесс, то его результат вовсе не обязательно является нанообъектом. Вместе с тем, естественно, понятие нанопроцесс стало применяться для описания новых видов поведения систем, а не только методов их получения. Однако здесь уместно напомнить, что в интервал "наноразмеров" почти точно попадает т.н. микромир хорошо известных молекул и молекулярных процессов, хорошо подчиняющихся правилам квантовой или молекулярной механики.

Реальные размеры биологически активных веществ, белков и функциональных макромолекул лежат именно в обсуждаемом диапазоне. Это хорошо известно физикам, химикам, медикам и биологам, а тем более традиционным технологам и биотехнологам, использующим например, ферментативный катализ. Сегодня в сфере развития нанотехнологий появился значительно более точный ответ на вопрос – что характеризует именно нанопроцесс или нанообъект? Однако этот ответ зависит от взгляда или направления деятельности исследователя. С точки зрения технологии получения или управления объектом, это по-прежнему манипулирование на атомном или молекулярном уровне. В плане функциональных свойств полученного объекта это, в первую очередь, появление особенностей и свойств, наличие которых начинается и заканчивается в интервале малых размеров и не объясняется законами квантового мира молекул или привычного нам макромира газов, жидкостей и твердых тел. То есть, прежде всего, выделяют появление и исчезновение необычного поведения систем, зависящее от изменений размера, но не его абсолютной величины. С точки зрения физики наносистем это: коллективные термодинамические явления, дискретно зависящие от числа взаимодействующих атомов и молекул; необычная роль флуктуаций, беспечивающих отсутствие стабильных энергетических или фазовых состояний; преобладание поверхностных эффектов над объемными свойствами; процессы самосборки и самоорганизации сред, резко изменяющих физические или биологические свойства системы. С точки зрения нанобиотехнологий представляется актуальным:

- более четко определить границы рассматриваемого сектора исследований и разработок в целом;
- сформулировать первоочередные позиции, определяющие возможные перспективы развития и приложения нанобиотехнологий;
- оценить экологические риски, возникающие в связи с развитием сектора.

Обобщая принятые в официальных правительственных документах США и ЕС определения, можно констатировать, что сегодня под нанотехнологиями понимают исследования и технологические разработки, осуществляемые на атомном, молекулярном, макромолекулярном уровне, обеспечивающем размеры от 1 до 1000 нм; устройства и системы, обладающие новыми свойствами и возможностью контролировать или манипулировать материей на атомном уровне.

Из соображений, высказанных во введении, можно констатировать, что приведенное определение фактически характеризует два различающихся направления деятельности – способы манипуляции объектом, с одной стороны, и свойства имеющегося объекта, с другой стороны. Соответственно этому обстоятельству, под нанобитехнологиями следует понимать:

1. Прямое или опосредованное манипулирование, осуществляемое на атомно-молекулярном уровне с целью изменения или управления свойствами биологических объектов вне зависимости от их размера и свойств;
2. Исследование или использование объектов, как правило, представляющих собой невалентно связанные атомные, атомно-молекулярные или молекулярные кластеры, включающие вещества биологической природы или воздействующие на биосистемы при условии способности резко изменять свои биологические, физические или химические свойства при условии малого критического размера (примерно 1-100 нм) или состоящие из счетного числа (от десятков до тысяч) частиц.

С точки зрения физических явлений, протекающих в наносистемах, главным является их необычный характер. Выявление этого фактора может существенно изменить наши представления о поведении биологических молекул, как правило, организованных в сложные ансамбли взаимодействующих субъединиц. Сегодня мы рассматриваем организацию живого на следующих уровнях:

- молекулы, клеточные органеллы, клетки, ткани, органы, системы и организм, и, соответственно, развиваем такие новые отрасли знаний, как структурная, системная и синтетическая биология. С появления термина "нано-" возникает ощущение, что в этой цепочке оказывается упущенным вопрос надмолекулярной организации биосистем, реально являющихся атомно-молекулярными
- кластерами, состоящими из неразрывно связанных ионов биометаллов, молекул воды, регуляторных молекул, липидов, белковых, углеводных, нуклеиновых макромолекул и их комбинаций, т.е. систем, как раз состоящих из десятков, сотен и тысяч молекул, организованных в ансамбли, часто имеющие наномасштабный размер.
- коллективное поведение таких образований практически не изучено, что, с одной стороны, требует введения нового уровня рассмотрения организации живого, а именно выявления и рассмотрения функциональных нанобиосистем как нового элемента исследований. С другой стороны, многообещающа возможность взаимного обогащения теоретических оснований биологии и новейших
- достижений физики наносистем, появления таких новых направлений исследований, как биофизика наносистем и нанофизиология.

Ведущей задачей этого направления работ должно стать формирование новых фундаментальных представлений об особенностях структурной организации и поведения наносистем, принципиальных отличиях физики биологических процессов, протекающих в наномасштабе.

С точки зрения фармакологии практически неограниченный интерес представляют: резкие изменения всасывания и перераспределения биологически активных веществ, входящих в состав наноконструкций или наночастиц; особые способы биотрансформации, резкие изменения количественной выраженности, а подчас и самого характера биологического действия.

Одним из главных направлений ведущихся исследований являются попытки создания наночастиц, включающих в свой состав молекулы лекарственных или других биологически активных веществ. При этом, в первую очередь, ставятся задачи направленной доставки лекарств, создания новых противоопухолевых и антиоксидантных соединений. Рассматриваются направления создания

магнитноуправляемых наночастиц, обладающих термочувствительностью. Также обсуждаются вопросы создания бионаночастиц, включающих в свой состав белковые структуры, способные прикрепляться к заданным типам клеток в целях изучения физических, химических и биологических свойств нового состояния вещества – наночастиц и поиска новых лекарственных форм ведутся работы, связанные с созданием активных, многофункциональных и интеллектуальных наноматериалов, предназначенных для трансплантации в человеческий организм, и, в частности, восстановления его поврежденных функций.

Вместе с тем представляется, что определение главной задачи нанофармакологии как создания наночастиц и нанокристаллов в качестве новых средств медицинской диагностики и терапии выглядит очень односторонним. Представляется, что это направление должно стать расширением молекулярной фармакологии, а именно, направлением, способным привести к новому уровню понимания сложных биологических процессов, определяющих механизмы транспорта и биологического действия уже имеющихся биологически активных веществ. В этой связи можно предсказать появление таких стартовых точек развития медицины и фармакологии, поиска принципиально отличающихся средств диагностики, профилактики и лечения заболеваний, как:

- ключевые наноансамбли известных биомолекул в качестве факторов всасывания, распределения, метаболизма, действия и выведения лекарственных средств;
- процессы перестроения нанобиосистем, обусловленные действием сигнальных (регуляторных) молекул низкомолекулярной или белковой природы;
- экспериментальное и теоретическое моделирование биологических атомно-молекулярных наносистем.

### **Моделирования гибридных наносистем и наночастиц**

Сегодня формируется новое сообщество специалистов, занятых развитием нанобиотехнологий – новейшего направления исследований и разработок, обещающих принципиально новый виток развития промышленности и медицины. В сложившейся ситуации возникает возможность вытеснения принятого интуитивного метода проб и ошибок способами направленного дизайна перспективных нанобиоинженерных решений, резко сокращающего стоимость и длительность цикла исследований и разработок, отвечающих наиболее актуальным потребностям этого высокотехнологического сектора.

Развиваются методы атомно-молекулярного моделирования гибридных наносистем и наночастиц, включающих молекулы органического и неорганического происхождения. Основным направлением применения этих методов является прогнозирование физических, химических и биологических свойств нанообъектов, собираемых атом за атомом, молекула за молекулой, совмещающих разнообразные молекулярные конструктивы элементов и направленное проектирование новых биологически активных веществ, наноматериалов и наноустройств, технического и медицинского назначения.

Получены существенные результаты в области создания новых форм и изучения регуляторной активности фуллеренов; обоснованы перспективы создания функционально полезных комплексов нанокربона с молекулами белков и нуклеиновых кислот, липидами и жирными кислотами; синтезированы новые углеродсодержащие покрытия технического и биотехнологического назначения; впервые определена возможность разработки фуллеренсодержащих материалов с управляемыми свойствами. Рассмотрены возможности доставки фуллеренов и нанокластеров углерода в водные фазы, что открывает новые перспективы объединения искусственных водонерастворимых структур неживого с биосистемами, функционирующими в водной среде.

Ожидается, что предметами вычислительного моделирования должны стать: пассивные или реакционные наночастицы; активные или динамически изменяющиеся наноматериалы и наноустройства; интегрированные наносистемы наносистем; гетерогенные атомномолекулярные гибриды различной природы.

По своим потенциальным возможностям молекулярная нанотехнология находится на значительно более высоком технологическом уровне по сравнению со всем тем, что было до сих пор достигнуто человечеством, поскольку только в ней декларируется возможность специфицировать

производимое изделие с точностью до одного атома. В этом смысле она резко отличается от других нанотехнологических подходов, например, от техники напыления атомов на подложку при помощи туннельного сканирующего микроскопа, где изделие специфицируется лишь с точностью до некоторого статистического ансамбля атомов, имеющего определенные геометрические размеры. Тем не менее, если нанотехнологические установки последнего типа уже реально работают, то разработка молекулярных машин находится пока еще на стадии компьютерного моделирования, хотя на практике уже получены некоторые из их простейших деталей.

Любая новая технология должна быть, прежде всего, экономически выгодной, а производство деталей молекулярных машин традиционными методами органического синтеза требует гигантских капиталовложений и далеко не всегда вообще возможно. Именно поэтому одним из основных требований к молекулярным машинам является их способность воспроизводить самих себя: как только будут получены первые такие машины, они сразу же начнут производить как свои копии, так и другие молекулярные машины.

Основным стратегическим направлением современных работ в области молекулярной нанотехнологии является создание так называемого молекулярного ассемблера - молекулярной машины, способной собирать другие молекулярные машины. Из опубликованных в открытой печати проектов таких машин наиболее детально проработанным и обоснованным является проект ассемблера, разработанный в Xerox Corporation, вокруг которого, судя по всему, и сконцентрировано большинство работ в этом направлении. Различают два подхода к молекулярной нанотехнологии: алмаздоидный и фуллереновый. Работа предлагаемого ассемблера основана на использовании двойной треноги (double tripod) – молекулярного позиционирующего устройства с шестью степенями свободы, своеобразного молекулярного аналога руки робота.

Здесь стоит сразу упомянуть, что уже существуют и альтернативные проекты позиционирующего устройства, например, "рука" Дреклера и платформа Стюарта. Предполагается, что сам ассемблер плавает в жидкости, в которой растворены молекулярные заготовки для изготовления деталей машин (предположительно линейные либо плоские молекулы, способные под действием механического напряжения образовывать реакционно-способные частицы, такие как свободные радикалы либо карбены, которые в дальнейшем способны вступать в механосинтетическую реакцию полимеризации с образованием материала деталей молекулярных машин). В качестве же основного материала, из которого будут сделаны молекулярные машины, предполагается использовать так называемые алмаздоиды (diamondoids) - полимерные органические молекулы, в которых углеродные атомы скелета связаны между собой точно так же, как и во фрагментах кристаллической решетки алмаза (отсюда и происходит название алмаздоидного подхода к молекулярной нанотехнологии). Использование "алмазной" конструкции в качестве материала молекулярных машин придает им необходимый комплекс уникальных свойств: высокая прочность, легкость, относительная химическая инертность и термостабильность, а также ряд других свойств, ценных с точки зрения электроники.

Таким образом, молекулярные машины первого поколения будут представлять собой микрокапсулы с алмаздоидной стенкой, плавающие в жидкости. Предполагается, что в стенки капсулы будут встроены молекулярные сортирующие ротаторы, которые будут вылавливать из внешней среды необходимые для работы машины молекулы и поставлять их внутрь капсулы, которая, как предполагается, будет заполнена изнутри сжатым инертным газом (неоном либо гелием). Там внутри эти молекулы будут захватываться "рукой" двойной треноги, позиционироваться с точностью до атома к нужному месту "сборочной линии" и прикрепляться точно к нужному атому, наращивая тем самым очередную деталь производимой на "конвейере" очередной молекулярной машины. Каждая из шести степеней свободы позиционирующего устройства управляется при помощи своего храповика, приводимого в действие давлением инертного газа при помощи поршней. Каждый поршень представляет собой углеродную трубку (называемую также из-за своего размера нанотрубкой), в стенках которой атомы связаны между собой так же, как и в графите. Кроме того, поршень может запирается, например, сферической молекулой химического

вещества фуллерена C<sub>60</sub> (отсюда название другого, альтернативного фуллеренового подхода к молекулярной нанотехнологии). Предполагается, что молекулярные ассемблеры первого поколения еще не будут содержать встроенного молекулярного компьютера, вместо этого команды будут поступать извне из макроскопического компьютера при помощи акустических волн, которые внутри ассемблера будут преобразовываться в давление инертного газа, которое будет управлять храповиками позиционирующего устройства. Тем не менее, разработки молекулярного компьютера для молекулярной нанотехнологии уже ведутся по нескольким направлениям, причем, как оказалось, в молекулярных машинах механические вычислительные устройства могут быть использованы даже более эффективно, чем основанные на электронике.

Из приведенного выше описания модели простейшего ассемблера очевидна чрезвычайная сложность его конструкции. Достаточно сказать, что его полная молекулярная модель насчитывает много миллионов атомов, что полностью исключает возможность его синтезировать традиционными методами органической химии. В качестве реального механизма для получения молекулярных машин до того, как будет запущен процесс их самовоспроизводства, предложен "конвергентный" подход, при котором сначала будут синтезированы лишь самые простейшие детали, которые в дальнейшем будут использованы для производства более сложных и так последовательно до тех пор, пока на некоторой стадии молекулярные машины не станут способны производить другие машины. Отсюда очевидна необходимость тщательно спланировать молекулярную машину, поскольку любая ошибка в конструкции может стоить многих лет работы больших научных коллективов. Поэтому в настоящее время основная работа в области молекулярной нанотехнологии ведется над теоретическим обоснованием работоспособности предлагаемых молекулярных устройств при помощи методов компьютерного моделирования.

Задача компьютерного моделирования молекулярных устройств чрезвычайно сложна и трудоемка, поскольку на молекулярном уровне уже перестают действовать макроскопические законы механики, используемые для расчета узлов обычных машин. Законы сопротивления материалов и гидравлики уже неприменимы - вместо этого вступают в действие законы квантовой механики, которые приводят к совершенно неожиданным с точки зрения классической механики последствиям, поэтому единственно приемлемым для молекулярной нанотехнологии вычислительным подходом являются методы молекулярного моделирования, которые ранее успешно использовались в вычислительной химии и молекулярной биологии.

Наиболее активно используемыми в молекулярной нанотехнологии методами молекулярного моделирования являются молекулярная механика, молекулярная динамика, а также пришедший недавно из статистической физики метод Монте-Карло. Одной из главных проблем является то, что нанотехнология оперирует такими величинами, на которые законы классической физики уже не распространяются. Например, движение легких электронов может быть описано только квантово-механически, а движения тяжелых ядер уже со значительно меньшими погрешностями может быть описано в рамках Ньютоновской механики. Для того чтобы отделить одно от другого используется известное из квантовой механики приближение Борна-Оппенгеймера. Достигается это путем введения так называемого силового поля, которое представляет собой функцию потенциальной энергии молекулы от координат ядер атомов. В методе молекулярной механики производится поиск энергетически выгодного пространственного строения молекулы путем нахождения локального минимума этой функции потенциальной энергии, в методе молекулярной динамики вычисляется классическая траектория движения атомов путем интегрирования уравнения движения Ньютона в силовом поле молекулы, а в методе Монте-Карло рассматривается вся статистическая совокупность энергетически выгодных положений атомов в молекуле, что дает возможность определить самое выгодное в энергетическом плане пространственное строение молекул, а также оценить их термодинамические характеристики.

Большинство опубликованных примеров применения метода молекулярной динамики в молекулярной нанотехнологии касается моделирования работы и оптимизации размеров и параметров молекулярных шестеренок и молекулярных подшипников, а также движения нейтрального газа внутри углеродных нанотрубок, поршней и молекулярных насосов. Основное применение ме-

тогда молекулярной механики касается определения оптимальных значений параметров, пишывающих молекулярное строение отдельных деталей, например, размер углеродных трубок, а также дизайн мест связывания для вылавливания нужных молекул из раствора. Пока еще немногочисленные работы по применению метода Монте-Карло касаются моделирования процесса самосборки составных частей молекулярных устройств.

Вторым типом подходов из арсенала средств молекулярного моделирования, который уже нашел свое место в вычислительной молекулярной нанотехнологии, являются неэмпирические квантово-химические расчеты в рамках приближения Хартри-Фока, известного также, как метод молекулярных орбиталей. Подобные расчеты проводятся для моделирования протекания химических реакций, приводящих к синтезу составных частей молекулярных устройств. Наконец, третьим вычислительным подходом, который также активно используется в молекулярной нанотехнологии, является визуализация деталей молекулярных машин с использованием языка моделирования виртуальной реальности.

Активное внедрение вычислительных подходов в молекулярную нанотехнологию потребовало развития специализированного программного обеспечения. Во-первых, были созданы молекулярные компиляторы - программы, переводящие описание детали молекулярной машины с языка высокого уровня на атомно-молекулярный язык, воспринимаемый программами молекулярного моделирования из богатого арсенала вычислительной химии. Использование молекулярных компиляторов дает возможность быстро строить молекулярные модели деталей, пригодные для обработки программами молекулярного моделирования с целью оценки их целевых свойств, что позволяет путем варьирования параметров конструировать молекулярные детали, обладающие оптимальными характеристиками.

## **Заключительные заметки**

В заключении рассмотрим актуальные направления в создании биокомпьютера. Одним из понятных тезисов является идея развития компьютерного будущего - переход к молекулярной вычислительной технике, отдельные элементы которой должны быть в десятки и даже сотни раз меньше нынешних кремниевых аналогов. Несмотря на то, что сегодня многие технологии уже отработаны, создание жизнеспособного прототипа молекулярного компьютера остается мечтой, которая имеет мало шансов исполниться.

### **Альтернативные пути**

В последние десятилетия прошедшего века направление развития компьютерной техники определялось вполне однозначно. С момента создания полупроводниковых интегральных схем фактически все научные исследования этой сферы были направлены на качественное улучшение параметров микропроцессорной техники и в первую очередь на увеличение плотности размещения транзисторов, являющихся их основным элементом. Но на рубеже веков технологии изготовления кремниевых схем подошли к принципиальному рубежу, за которым физика макромира сменилась другими закономерностями, поскольку размеры отдельных элементов уже можно было сравнивать с величиной отдельных атомов и молекул.

Исчерпав привычные возможности для роста, электроника, а с ней и вся компьютерная техника, стала искать новые пути развития, варианты которых уже достаточно четко описаны учеными. Тропа, по которой до сих пор шло научное сообщество, вдруг разделилась перед ним на две: молекулярную и квантовую. Если особенно не задумываться, то эти направления покажутся очень близкими, так как оба стараются сделать как можно более миниатюрными базовые элементы техники. И только разработчики видят принципиальную разницу между квантовыми и вычислительными устройствами и ссылаются на их разное предназначение.

Если квантовые компьютеры обещают порадовать человечество принципиально новыми алгоритмами, которые пока существуют только на бумаге, то молекулярные машины - только миниатюрными размерами своих отдельных элементов. Пишу "только", потому что здесь подразумевается увеличение плотности размещения в тысячи и даже (оптимистично!) в миллионы раз плюс, со-

ответственно, увеличение производительности при гораздо более низком, чем сейчас, энергопотреблении. Если разработка квантовых компьютеров - это равнение на далекую и туманную перспективу, то отдельные молекулярные элементы могут поселиться в нашем мире уже лет через десять.

Молекулярный компьютер должен унаследовать фундаментальные принципы построения от нынешних ПК. Для создания нового поколения вычислительной техники нужно еще разработать наноразмерные вычислительные устройства (фактически это молекулярные транзисторы), устройства памяти, соединительные проводники и технологии склеивания всего этого в единую систему. Каждая из этих проблем уже обрела предложения по своему решению, которые в основном не годятся для решения прикладных задач по созданию реальных вычислительных машин. Жизнеспособные прототипы созданы лишь в рамках технологии FMD ROM, которая, возможно, будет положена в основу ПЗУ молекулярного уровня.

### **Молекулярный транзистор**

Главным элементом, появление коммерческой версии которого и разбудит начало новой эры компьютерной техники, является молекулярный транзистор. В идеале этот прибор должен состоять всего из одной молекулы, но даже если транзистор окажется немаленьким по размерам, он все-таки позволит увеличить плотность размещения дискретных элементов на несколько порядков. К примеру, даже если размер транзистора будет 10 нм (для сравнения: размер атома 0,2-0,3 нм), то плотность размещения возрастет примерно в сто раз по сравнению с нынешними микропроцессорами. Если верить самым оптимистичным заявлениям ученых, размер транзистора может составить и 1 нм, что в принципе поможет выиграть в плотности упаковки десять тысяч раз.

В общем и целом молекулярный транзистор можно описать как некоторый элемент электрической цепи, который, в зависимости от внешних управляющих факторов, является или проводником, или диэлектриком. Те схемы, которые предлагают чаще всего, подразумевают управление при помощи электрического потенциала (как в классической полупроводниковой технике) или лазерного импульса. Увы, до сих пор не родились технологии, на основе которых можно было бы создать жизнеспособные вычислительные устройства: существуют только прототипы отдельных элементов, для работы которых нужна сложная инфраструктура. Хотя каждый из таких элементов и выполняет возложенные на него функции, интеграция отдельных элементов в единую вычислительную схему, хотя бы самую простую, с технологической точки зрения просто непосильна.

Пока самые эффективные молекулярные транзисторы реализованы на основе фотохромных соединений, которые могут изомеризоваться (изменять свою структуру) в результате электрохимического окисления. Главное достоинство такого переключателя - его фантастически высокая устойчивость (по меркам молекулярных компьютерных разработок). Цикл окисления-восстановления катенана можно совершать 10-20 тыс. раз без заметного разрушения супрамолекулярной системы. Естественно, для реальных вычислительных систем стабильность элемента, ограниченная даже сотней тысяч операций, то есть фактически бранный срок его службы, убивает все надежды на его применение на практике.

Тем не менее, научное сообщество не сдаётся и непоколебимо продолжает искать решение. Так, например, еще в конце 1999 года группа исследователей из Райсского и Йельского провели эксперимент, в рамках которого был создан работоспособный логический элемент, состоящих из одной молекулы. Разработчики в своих заявлениях обещают, что, возможно, эти результаты могут стать основой первого поколения молекулярных компьютеров.

### **Что помнит молекула?**

Еще один важный орган компьютера нового поколения - запоминающее устройство, емкость которого в тысячи и миллионы раз должна быть выше объемов нынешних аналогов. Предполагается, что роль отдельного элемента будет играть одна или несколько молекул, которые могли бы находиться в одном из двух метастабильных состояний (вот и определяются 0 и 1). Переводить молекулы из одного состояния в другое можно, к примеру, при помощи лазерного света, электрического импульса, теплового или химического воздействия. Естественно, при неблагоприятных условиях молекулярные "биты" могут и самопроизвольно переходить из одного состояния в дру-

гое, теряя при этом записанную в них информацию, поэтому многие проекты создания молекулярной памяти скоростно скончались.

По мнению экспертов, и у молекулярного компьютера память будет делиться на оперативную и постоянную память, потому что уже предложенные технологии не могут обеспечить одновременно длительную сохранность информации и короткое время отклика. Соответственно, аналогом современной ОЗУ будут молекулярные устройства, которые позволят за самое короткое время записывать и считывать информацию, даже если они не способны сохранить ее надолго. За исполнение обязанностей жестких дисков, CD, DVD и flash-памяти возьмутся разработки, которые позволят длительно сохранять информацию без риска ее потери, пусть даже в ущерб скорости чтения и записи.

Кроме того, что переход к молекулярной памяти позволит уменьшить размеры каждого элемента, содержащего в себе значение отдельного бита, плотность сохраненной информации может быть увеличена на несколько порядков благодаря трехмерной записи. Современные запоминающие устройства фактически являются двумерными: информация записывается только на поверхности носителей. Тем не менее уже сегодня созданы работающие прототипы трехмерной записи на основе технологий, которые эксперты называют первым шагом к молекулярной памяти.

### **Один лазер хорошо, а два - лучше**

Запись в объеме образца ученые предлагают делать используя два различных лазера, направленных на носитель трехмерной информации. В отличие от работы сегодняшних CD, каждый из этих лазеров в отдельности не может изменить состояние молекул образца, так как они могут измениться только в результате одновременного поглощения двух фотонов с различными энергиями. Соответственно, чтобы в некоторой точке трансформировать образец (то есть фактически записать информацию), нужно направить на нее оба луча одновременно. Именно наличие двух лучей позволяет записывать информацию в толще образца или, по крайней мере, в несколько слоев.

Считывание производится тоже двумя лучами, но при этом регистрируется не привычное для CD отражение, а вторичное флуоресцентное излучение. Такой подход позволяет отличить свет, переизлученный участком, на который ранее была записана информация, от отраженного света лазера (а полностью исключить отражение нереально), поскольку флуоресцентное излучение происходит не на длине волны поглощенного фотона, а на другой, характерной для молекул с записанной информацией. В общем, флуоресценция - не единственный, но лучший способ считывать информацию, а все благодаря ее высокой чувствительности.

Впервые принципиальную возможность реализации флуоресцентной схемы с двумя лазерами продемонстрировали еще в 80-х годах прошлого века в Калифорнийском университете, а сейчас уже есть работающие именно по этому принципу прототипы. К примеру, компания C3D заявила о создании новейшего типа носителей информации под общим названием FMD ROM (fluorescent multilayer disk - флуоресцентный многослойный диск). Уже первые модели, информация на которых записана всего в десять слоев, способны вмещать 140 Гб на диске размером со стандартный CD. Причем производители заявляют, что даже эта используемая технология позволяет увеличить количество слоев, а значит и плотность записи информации минимум в десять раз.

Такие разработки, несмотря на то, что они демонстрируют жизнеспособность технологий, ориентированных на сверхплотные способы записи информации, можно назвать только "условно молекулярными". Истинная "молекулярность" еще не реализована, так как в существующих схемах для записи одного бита используется множество молекул. По законам физики размер площадки, на которую воздействует лазер, не может быть меньше, чем длина волны используемого излучения. Поэтому для сверхплотной записи информации, кроме всего прочего, не обойтись без фиолетовых и даже ультрафиолетовых лазеров, которые пока экзотика.

Другую многообещающую технологию создания молекулярных механизмов запоминания недавно продемонстрировали ученые из Йельского университета в коллективе с разработчиками из Hewlett-Packard. В предложенной ими схеме элементарная ячейка памяти составлялась из примерно тысячи органических молекул, помещенных между металлическими электродами. При подаче на электроды некоторого напряжения эта система удерживала электроны, что исследователи использовали для записи в нее информации - 0 или 1. Было получено очень короткое время отклика,

но при этом можно было удерживать заданное состояние всего в течение пяти-десяти минут. Естественно, эта схема реализации не подходит для создания ПЗУ, но нескольких минут удержания электронов больше чем достаточно для работы оперативной памяти.

### **Молекулярные провода**

Кроме логических элементов и модулей памяти, без соединяющих их проводов молекулярный компьютер будет невыполним. Эта проблема тоже очень серьезна, хотя на первый взгляд кажется гораздо менее существенной, чем разработка нового типа транзисторов или ОЗУ. Несмотря на малое энергопотребление элементов молекулярного ЭВМ, выделение тепла в соединительных элементах может быть очень значительным, поэтому ученые ищут материалы, которые обладали бы минимальным сопротивлением. Традиционные проводники, например высоколегированный кремний (не говоря уже о металлических "проводах"), на эту роль не подходят, поскольку они не могут быть уменьшены до необходимых размеров без ущерба ценным качествам.

Самый очевидный выход - мегапопулярные сейчас в научных кругах углеродные нанотрубки. Действительно, некоторые конфигурации нанотрубок являются проводящими, при этом они имеют как раз необходимые размеры - обычно несколько нанометров в диаметре. Плюс более крупногабаритные нанотрубки, по форме напоминающие "пробирки", могут наполняться атомами металлов, поэтому значительно уменьшают свое сопротивление. Тем не менее, практическое использование углеродных нанотрубок для соединений между элементами молекулярного компьютера тоже создает неприятности, так как их сложно интегрировать с элементами логики и памяти. Фактически складывается такая ситуация: чтобы соединить два объекта, исследователь должен, во-первых, подобрать нанотрубку соответствующей длины и диаметра, а во-вторых, буквально вручную закрепить ее в нужных точках.

Но ученые не опустили свои натруженные руки и предложили другие варианты молекулярных проводов. Например, соединять вычислительные элементы можно при помощи молекул специально подобранных органических веществ, каркас которых составляет цепочка все тех же углеродных атомов. Диаметр этих "проводов" может быть даже меньше, чем у нанотрубок, которые, правда, намного выше по проводящим свойствам, чем большинство из предложенных пока молекул. Еще одна предложенная группа проводников для нового поколения компьютеров - молекулы полимеров, которые тоже суть не что иное, как длинные цепочки атомов. А заслуга полимеров в том, что при их допировании (добавлении специально подобранных атомов) можно относительно легко управлять их электрическими свойствами, изменяя сопротивление в довольно широком диапазоне.

В реализации проводов на основе молекул полимеров или органических веществ, повторяются те же проблемы, которые были с углеродными нанотрубками: пока не существует технологии, которая позволила бы с их помощью автоматизированно соединять дискретные элементы. Сегодня большие надежды возлагаются на так называемые самоорганизующиеся системы, примером которых, например, может стать воспроизводство белков в живых организмах по образцу, заданному молекулами ДНК. Ученые считают, что подобные механизмы самосборки должны лечь в основу тех технологий, на основании которых будет происходить соединение различных элементов молекулярных компьютеров в единую систему.

### **Когда наступит завтра?**

В наш прогрессивный век многие технологии по созданию отдельных элементов молекулярных компьютеров - транзисторов или модулей памяти - можно считать вполне успешными: каждый из них выполняет поставленные задачи, то есть производит логические операции или хранит записанную информацию. Ясно, что те методики, которые доступны широкой общественности, еще не идеальны, их ждут долгие годы доработок, развития и взросления. Тем не менее, уже можно "потрогать руками" реальные результаты, которые достигнуты по отдельным элементам.

Но мало чему можно порадоваться, если оценивать не транзисторы, элементы памяти и соединительные провода сами по себе, а единую систему, в которую эти модули должны быть объединены так, чтобы получить право называться молекулярным компьютером. Здесь явно нет никакого прогресса по сравнению с концом 90-х годов прошлого века, в которые оптимисты обещали создать новое поколение вычислительных устройств и просили на это только нескольких лет. Сегодня по-

добные заявления также озвучиваются экспертами разных уровней, только немного осторожнее. Оценки времени, которое уйдет на создание первых работающих прототипов, сильно отличаются - от четырех-пяти лет до нескольких десятилетий.

Научный мир не стоит на месте, и, несомненно, рано или поздно будут разработаны технологии, которые позволят уменьшить размеры отдельных элементов вычислительной техники до молекулярного уровня. Но не надейся, что подобный прорыв произойдет "вот-вот". В последние годы бурных научных поисков в области молекулярных компьютеров выяснилось, что проблемы решаются медленным, зато стабильным эволюционным развитием, которое может затянуться не на одно десятилетие.

## **Заключение**

Современные воззрения на биотехнику, биологию, медицинскую практику и кибернетику, укрепляет убеждения в необходимости совершенствования технического инструментария, создаваемого на основе компьютерной техники и программных продуктов. В таком понимании на ближайшие перспективы развития биотехники выделяется интеллектуальная доминанта специалистов, оперирующих сложными понятиями кластеров определений и наборами клинических технологических процедур. Знания о живом в современном мире добываются «тончайшими инструментами», в основе которых находится компьютерная техника – информационные технологии. Ознакомившись в данной подборке материала с основными тенденциями развития отрасли биотехники - кибернетики рекомендуется расширить эти познания посредством самостоятельной работы с информационными источниками в среде Интернет, библиотеки СПбГУТ.

