



СУММА БИОТЕХНОЛОГИИ

Александр Панчин

CoRpus

Руководство по борьбе с мифами
о генетической модификации растений,
животных и людей

Книга
содержит
ГМО!

Annotation

«Сумма биотехнологии» Александра Панчина — это увлекательный научно-популярный рассказ о генетически модифицированных организмах (ГМО), их безопасности и методах создания, а также о других биотехнологиях, которые оказались в центре общественных дискуссий. Из книги вы узнаете все самое интересное о чтении молекул ДНК, возможности клонирования человека, создании химер, искусственном оплодотворении и генетической диагностике, о современных методах лечения наследственных заболеваний с помощью генной терапии, о перспективах продления человеческой жизни и победы над старением. В то же время в книге подробно разобраны популярные в обществе мифы, связанные с внедрением биотехнологий в практику, и причины возникновения ложных опасений.

- [Александр Панчин](#)
 - [Предисловие](#)
 - [Глава 1](#)
 - [Глава 2](#)
 - [Глава 3](#)
 - [Глава 4](#)
 - [Глава 5](#)
 - [Глава 6](#)
 - [Глава 7](#)
 - [Глава 8](#)
 - [Глава 9](#)
 - [Глава 10](#)
 - [Глава 11](#)
 - [Глава 12](#)
 - [Глава 13](#)
 - [Глава 14](#)
 - [Глава 15](#)
 - [Глава 16](#)
 - [Заключение](#)
 - [Приложение](#)
 - [Благодарности](#)
- [notes](#)

○ [Список литературы](#)

- [1](#)
- [2](#)
- [3](#)
- [4](#)
- [5](#)
- [6](#)
- [7](#)
- [8](#)
- [9](#)
- [10](#)
- [11](#)
- [12](#)
- [13](#)
- [14](#)
- [15](#)
- [16](#)
- [17](#)
- [18](#)
- [19](#)
- [20](#)
- [21](#)
- [22](#)
- [23](#)
- [24](#)
- [25](#)
- [26](#)
- [27](#)
- [28](#)
- [29](#)
- [30](#)
- [31](#)
- [32](#)
- [33](#)
- [34](#)
- [35](#)
- [36](#)
- [37](#)
- [38](#)

- [39](#)
- [40](#)
- [41](#)
- [42](#)
- [43](#)
- [44–46](#)
- [47](#)
- [48](#)
- [49](#)
- [50](#)
- [51](#)
- [52](#)
- [53](#)
- [54](#)
- [55](#)
- [56](#)
- [57](#)
- [58](#)
- [59](#)
- [60](#)
- [61](#)
- [62](#)
- [63–65](#)
- [66](#)
- [67](#)
- [68](#)
- [69](#)
- [70](#)
- [71](#)
- [72](#)
- [73](#)
- [74](#)
- [75](#)
- [76](#)
- [77](#)
- [78](#)
- [79](#)
- [80](#)
- [81](#)

- [82](#)
- [83](#)
- [84](#)
- [85](#)
- [86](#)
- [87](#)
- [88](#)
- [89](#)
- [90](#)
- [91](#)
- [92](#)
- [93](#)
- [94](#)
- [95](#)
- [96](#)
- [97](#)
- [98](#)
- [99](#)
- [100](#)
- [101](#)
- [102](#)
- [103](#)
- [104](#)
- [105](#)
- [106](#)
- [107](#)
- [108](#)
- [109](#)
- [110](#)
- [111–114](#)
- [115](#)
- [116](#)
- [117](#)
- [118](#)
- [119](#)
- [120](#)
- [121](#)
- [122](#)
- [123](#)

- [124](#)
- [125](#)
- [126–140](#)
- [141](#)
- [142](#)
- [143](#)
- [144](#)
- [145](#)
- [146](#)
- [147](#)
- [148](#)
- [149](#)
- [150](#)
- [151](#)
- [152](#)
- [153](#)
- [154](#)
- [155](#)
- [156](#)
- [157](#)
- [158](#)
- [159](#)
- [160](#)
- [161](#)
- [162](#)
- [163](#)
- [164](#)
- [165](#)
- [166](#)
- [167](#)
- [168](#)
- [169](#)
- [170](#)
- [171](#)
- [172](#)
- [173](#)
- [174](#)
- [175](#)
- [176](#)

- [177](#)
- [178](#)
- [179](#)
- [180](#)
- [181](#)
- [182](#)
- [183](#)
- [184](#)
- [185](#)
- [186](#)
- [187](#)
- [188](#)
- [189](#)
- [190–192](#)
- [193](#)
- [194](#)
- [195](#)
- [196](#)
- [197](#)
- [198](#)
- [199](#)
- [200](#)
- [201](#)
- [202](#)
- [203](#)
- [204](#)
- [205](#)
- [206](#)
- [207](#)
- [208](#)
- [209](#)
- [210](#)
- [211](#)
- [212](#)
- [213](#)
- [214](#)
- [215](#)
- [216](#)
- [217](#)

- [218](#)
- [219](#)
- [220](#)
- [221](#)
- [222](#)
- [223](#)
- [224](#)
- [225](#)
- [226](#)
- [227](#)
- [228](#)
- [229](#)
- [230](#)
- [231](#)
- [232](#)
- [233](#)
- [234](#)
- [235](#)
- [236](#)
- [237](#)
- [238](#)
- [239](#)
- [240](#)
- [241](#)
- [242](#)
- [243](#)
- [244](#)
- [245](#)
- [246](#)
- [247](#)
- [248](#)
- [249](#)
- [250](#)
- [251](#)
- [252](#)
- [253](#)
- [254](#)
- [255](#)
- [256](#)

- [257](#)
- [258](#)
- [259](#)
- [260](#)
- [261](#)
- [262](#)
- [263](#)
- [264](#)
- [265](#)
- [266](#)
- [267](#)
- [268](#)
- [269](#)
- [270](#)
- [271](#)
- [272](#)
- [273](#)
- [274](#)
- [275](#)
- [276](#)
- [277](#)
- [278](#)
- [279](#)
- [280](#)
- [281](#)
- [282](#)
- [283](#)
- [284](#)
- [285](#)
- [286](#)
- [287](#)
- [288](#)
- [289](#)
- [290](#)
- [291](#)
- [292](#)
- [293](#)
- [294](#)
- [295](#)

- [296](#)
- [297](#)
- [298](#)
- [299](#)
- [300](#)
- [301](#)
- [302](#)
- [303](#)
- [304](#)
- [305](#)
- [306](#)
- [307](#)
- [308](#)
- [309](#)
- [310](#)
- [311–313](#)
- [314](#)
- [315](#)
- [316](#)
- [317](#)
- [318](#)
- [319](#)
- [320](#)
- [321](#)
- [322](#)
- [323](#)
- [324](#)
- [325](#)
- [326](#)
- [327](#)
- [328](#)
- [329](#)
- [330](#)
- [331](#)
- [332](#)
- [333](#)
- [334](#)
- [335](#)
- [336](#)

- [337](#)
- [338](#)
- [339](#)
- [340](#)
- [341](#)
- [342](#)
- [343](#)
- [344](#)
- [345](#)
- [346](#)
- [347](#)
- [348](#)
- [349](#)
- [350](#)
- [351](#)
- [352](#)
- [353](#)
- [354](#)
- [355](#)
- [356](#)
- [357](#)
- [358](#)
- [359](#)
- [360](#)
- [361](#)
- [362](#)
- [363](#)
- [364](#)
- [365](#)
- [366](#)
- [367](#)
- [368](#)
- [369](#)
- [370](#)
- [371](#)
- [372](#)
- [373](#)
- [374](#)
- [375](#)

- [376](#)
- [377](#)
- [378](#)
- [379](#)
- [380](#)
- [381](#)
- [382](#)
- [383](#)
- [384](#)
- [385](#)
- [386](#)
- [387](#)
- [388](#)
- [389](#)
- [390](#)
- [391](#)
- [392](#)
- [393](#)
- [394](#)
- [395](#)
- [396](#)
- [397](#)
- [398](#)
- [399](#)
- [400](#)
- [401](#)
- [402](#)
- [403](#)
- [404](#)
- [405](#)
- [406](#)
- [407](#)
- [408](#)
- [409](#)
- [410](#)
- [411](#)
- [412](#)
- [413](#)
- [414](#)

- [415](#)
- [416](#)
- [417](#)
- [418](#)
- [419](#)
- [420](#)
- [421](#)
- [422](#)
- [423](#)
- [424](#)
- [425](#)
- [426](#)
- [427](#)
- [428](#)
- [429](#)
- [430](#)
- [431](#)
- [432](#)
- [433](#)
- [434](#)
- [435](#)
- [436–439](#)
- [440](#)
- [441](#)
- [442](#)
- [443](#)
- [444](#)
- [445](#)
- [446](#)
- [447](#)
- [448](#)
- [449](#)
- [450](#)
- [451](#)
- [452](#)
- [453](#)
- [454](#)
- [455](#)
- [456](#)

- [457](#)
- [458](#)
- [459](#)
- [460](#)
- [461–463](#)
- [464](#)
- [465–467](#)
- [468](#)
- [469](#)
- [470](#)
- [471](#)
- [472–474](#)
- [475](#)
- [476](#)
- [477](#)
- [478](#)
- [479](#)
- [480](#)
- [481](#)
- [482](#)
- [483](#)
- [484](#)
- [485](#)
- [486](#)
- [487](#)
- [488](#)
- [489](#)
- [490](#)
- [491](#)
- [492](#)
- [493](#)
- [494](#)
- [495](#)
- [496](#)
- [497](#)
- [498](#)
- [499](#)
- [500](#)
- [501](#)

- [502](#)
 - [503](#)
 - [504](#)
 - [505](#)
 - [506](#)
 - [507](#)
 - [508](#)
 - [509](#)
 - [510](#)
 - [511](#)
 - [512](#)
 - [513](#)
 - [514](#)
-

Александр Панчин

**Сумма биотехнологии. Руководство по
борьбе с мифами о генетической
модификации растений, животных и
людей**

Предисловие

Представьте, что вы — механик. Вы отлично знаете, что такое автомобиль, где у него аккумулятор, бензобак и как устроен его двигатель. Более того, вы собственноручно собирали автомобиль и давали друзьям покататься на нем. Внезапно вам заявляют, что автомобиль — это очень опасно. Но вовсе не потому, что на нем можно врезаться в столб (об этой опасности вы и сами всегда догадывались), а потому, что автомобиль, будучи искусственно модифицированной формой проверенной многими поколениями телеги, может повести себя непредсказуемо: взорваться, как водородная бомба, спонтанно катапультировать водителя из кресла, разогнавшись до скорости 200 км/ч, создать черную дыру в пространстве или внезапно обрести разум, восстать против человечества и начать маниакально давить пешеходов, как в фантастическом (и немного абсурдном) триллере писателя и режиссера Стивена Кинга «Максимальное ускорение». Представьте, если бы любители этого фильма настаивали, что вселение в машины нечистой силы — правдоподобный и реалистичный сценарий!

Казалось бы, мало ли кто заблуждается? Есть ли необходимость переубеждать странного собеседника с такими необычными взглядами? Да, он считает, что автомобили — инструмент для уничтожения человечества. Да, он говорит, что автомобили нужно запретить. Ну и что? Но тут вскрывается еще один факт. Человек, от которого вы услышали теорию спонтанного катапультирования, — влиятельный депутат! И этот депутат уже заручился поддержкой миллионов людей и продвигает закон, запрещающий производство автомобилей. Тогда, как механик-автолюбитель, вы по-настоящему обеспокоитесь и, скорее всего, будете не только спорить, но и напишете про это книгу.

Я окончил факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ. Наш курс был вторым выпуском этого на тот момент совершенно нового факультета. Когда я сдавал вступительные экзамены, в одном из билетов просили рассказать о перспективах развития биотехнологий. В своем ответе я написал о том, как был вдохновлен исследованиями, в которых с помощью генетических изменений в несколько раз продлили жизнь маленького круглого червяка — нематоды *Caenorhabditis elegans*. Сама перспектива, что и человеку можно подарить еще десять, двадцать, а то и больше лет жизни с помощью аналогичных подходов, мне казалась и

продолжает казаться ужасно заманчивой.

Тогда у меня было наивное ощущение, что наступила эпоха модернизации и инноваций и что наша страна тоже созрела для того, чтобы идти вперед семимильными шагами и осваивать передовые биотехнологии. Вот-вот мы должны были начать массовое лечение наследственных заболеваний, выращивать искусственные органы, приостанавливать старение, улучшать наши умственные и физические способности, создавать более вкусные, питательные и полезные сорта фруктов и овощей, сажать в садах светящиеся в темноте деревья. Сложно было представить, что воплощение этих и многих других технологий в реальность столкнется не столько с техническими проблемами (хотя и такие имеются), сколько с непониманием и отторжением в обществе.

Сегодня мне сложно назвать область человеческого знания, вокруг которой существовало бы больше мифов, чем вокруг генной инженерии. Самое удивительное — большая часть этих мифов придумана весьма ограниченным числом людей (их можно пересчитать по пальцам), получивших, мягко говоря, не пропорциональное уровню их знаний в данной области внимание со стороны СМИ. Специалисты, которые непосредственно занимаются генной инженерией и молекулярной генетикой, как правило, предпочитают не тратить время на развенчание мифов, но мне такой подход кажется неверным, ну или как минимум недалёковидным. Во всяком случае, кто-то должен этим заниматься.

Возможно, ситуация была бы несколько лучше, если бы ученые занимались наукой не только ради удовлетворения собственного интереса, но и для удовлетворения интереса окружающих, если бы научные знания с легкостью становились частью общественного достояния. Эта книга — попытка рассказать в доступной форме о том, какие существуют современные биотехнологии и почему их не нужно бояться.

Генная терапия, терапевтическое и репродуктивное клонирование, искусственное оплодотворение, генетическая диагностика, чтение ДНК, создание генетически модифицированных организмов — вот лишь часть наиболее актуальных и в то же время обсуждаемых в обществе тем, про которые мы поговорим. Особое внимание мы уделим генной инженерии. Сегодня это не только важное прикладное направление науки, но и главный способ изучения того, как устроена жизнь. Мы разберемся, что такое гены, как они меняются и работают, как переносятся из одного организма в другой в природе и в лаборатории.

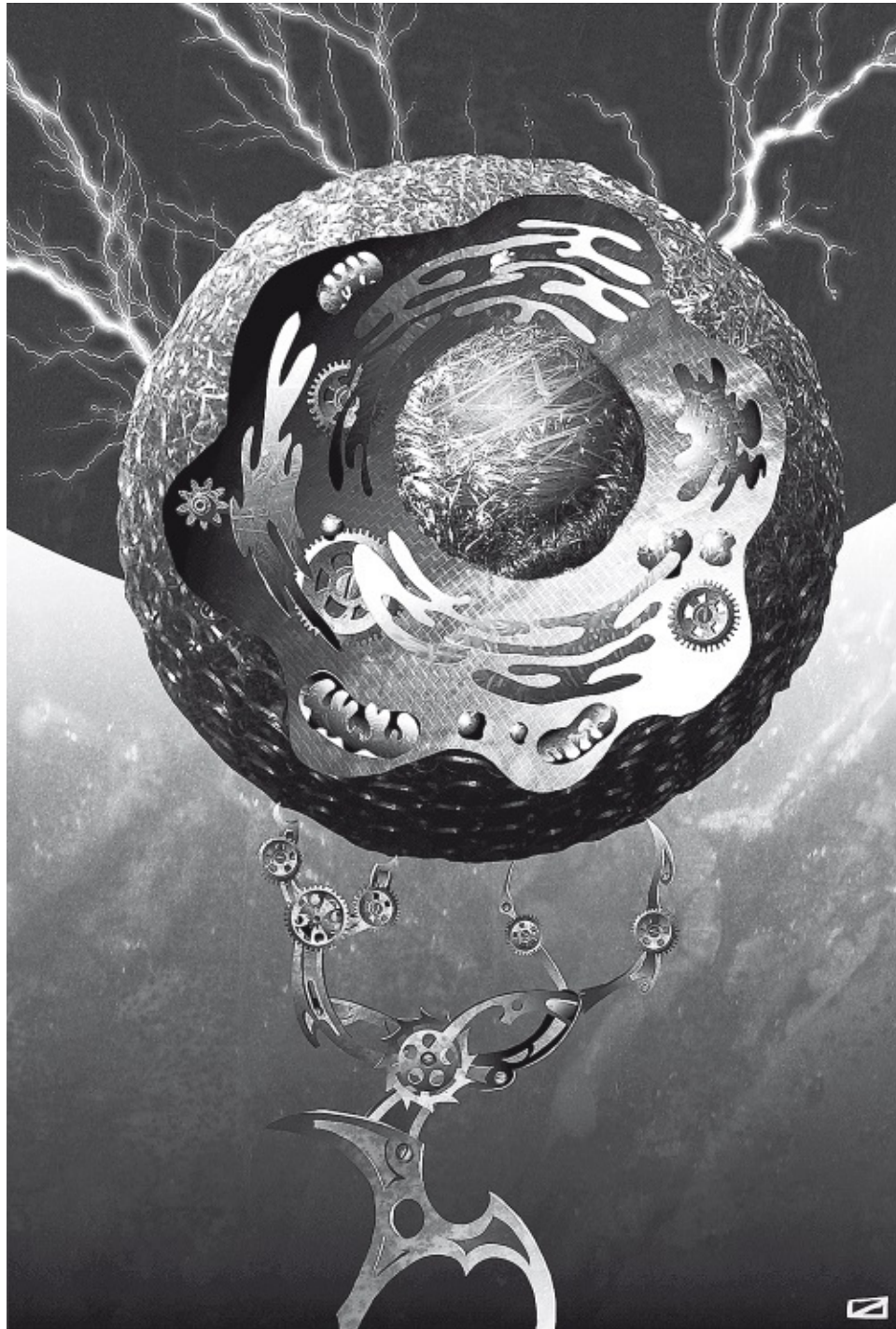
Часть книги посвящена не столько биологическим вопросам, сколько проблемам неприятия генной инженерии и других биотехнологий в

обществе: какую бы замечательную технологию мы ни придумали, если люди будут бояться ее применять, пользы от нее выйдет мало. В частности, мы попытаемся понять, в чем причина страха перед продуктами, созданными методами генной инженерии, кто и почему выдумывает о них мифы и какие негативные последствия могут иметь общественные заблуждения в этой области. Некорректные и ошибочные утверждения противников генной инженерии будут подробно препарированы на основании имеющихся научных фактов. Я надеюсь, что эта книга не только поможет читателям самостоятельно разобраться в вопросах, связанных с биотехнологиями, но и предоставит аргументы и необходимые знания, которые помогут им в дальнейшем просвещать других.

Генная инженерия и другие биотехнологии могут не только вылечить ранее неизлечимые заболевания, повысить качество и продолжительность жизни человека, но и существенно сократить ущерб, который человечество наносит окружающей среде. Мне импонируют альтруисты с активной жизненной позицией, которые стремятся защитить природу и сделать мир лучше, причем не только для себя. Тем обидней осознавать, что многие из них введены в заблуждение и потому негативно относятся к современным биотехнологиям. Я надеюсь, что аргументы, изложенные в этой книге, помогут им направить свои усилия в более конструктивное русло.

Польский писатель, фантаст, философ и футуролог Станислав Лем закончил свою знаменитую «Сумму технологии» следующими словами: «Из двадцати аминокислотных букв Природа построила язык „в чистом виде“, на котором выражаются — при ничтожной перестановке нуклеотидных слогов — фаги, вирусы, бактерии, а также тираннозавры, термиты, колибри, леса и народы, если только в распоряжении имеется достаточно времени. Этот язык, столь атеоретичный, предвосхищает не только условия на дне океанов и на горных высотах, но и квантовую природу света, термодинамику, электрохимию, эхолокацию, гидростатику и бог весть что еще, чего мы пока не знаем! Он делает все это лишь „практически“, поскольку, все создавая, ничего не понимает. Но насколько его неразумность производительней нашей мудрости! Он делает это ненадежно, он — расточительный владетель синтетических утверждений о свойствах мира, так как знает его статистическую природу и действует в соответствии с ней. Он не обращает внимания на единичные утверждения — для него имеет вес лишь совокупность высказываний, сделанных за миллиарды лет. Действительно, стоит научиться такому языку — языку, который создает философов, в то время как наш язык — только философию».

В своих произведениях Лем предвосхитил зарождение генной инженерии за многие десятки лет до появления этого метода искусственного редактирования жизни. Сегодня мы многое знаем про этот язык природы, и я думаю, что было бы хорошо, если бы все мы научились говорить на нем или хотя бы его понимать.



Глава 1

Евангелие от генной инженерии. ГМО — это хорошо

ДНК изучена очень хорошо: этой двухцепочечной молекуле посвящено более двух миллионов научных публикаций. Молекулу ДНК можно рассматривать как текст, написанный с использованием алфавита из четырех букв (нуклеотидов). Совокупность всех нуклеотидов, составляющих хромосомы любого организма (будь то бактерия, гриб или человек), называется геномом. Отдельные участки генома представляют собой обособленные функциональные элементы наследственности — гены. Сегодня, используя инструменты генной инженерии, мы умеем обращаться с генетическим материалом примерно так же, как со словами, напечатанными в текстовом редакторе. Гены можно удалять, изменять, переносить из генома одного организма в геном другого и даже синтезировать в пробирке. Организмы, наследственная информация которых изменена такими методами, называются генетически модифицированными (ГМ) и могут отличаться по некоторым своим свойствам от тех исходных организмов, из которых они были выведены.



Помните, как после укуса радиоактивного паука герой комиксов и нескольких фильмов Питер Паркер становится человеком-пауком? Хотя человека-паука с помощью геной инженерии пока не получили (или он очень хорошо скрывается), оказалось, что не сложно создать козу-паука. В 2002 году в одном из самых престижных научных журналов *Science* появилась статья о том, что генетически модифицированные клетки

млекопитающих могут производить паутину^[1]. Канадская фирма *Nexia* вывела коз, в геном которых был встроен ген белка паутины, и показала, что молоко этих коз можно использовать в качестве сырья для получения материала под названием биосталь.

Биосталь оказалась прочнее и легче кевлара — материала, из которого делают современные бронежилеты. Недавно в Японии аналогичным образом улучшили шелк, изменив геном шелкопряда. Шелк с примесью белков паутины прочнее и эластичнее обычного^[2], он лучше подходит для создания хирургических нитей. Отдельные созданные учеными варианты белков паутины даже обладают антимикробными свойствами^[3].

Другим козам в геном смогли встроить ген антибактериального белка лизоцима^[4]. В норме этот белок содержится в грудном молоке женщин, защищая от инфекционных воспалений груди. Потребление обогащенного лизоцимом молока генетически модифицированных коз может защитить многих детей разного возраста от инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эти болезни являются причиной смерти от одного до двух миллионов детей ежегодно. Еще одно изобретение — изготовление кошерного сыра. Традиционно для изготовления сыра берется сычуг (отдел пищеварительного тракта жвачных животных), высушивается и помещается в молоко. Сычуг содержит сычужные ферменты, превращающие молоко в сыр, но в Ветхом Завете сказано: «Не вари козленка в молоке его матери», и такой сыр, полученный из мяса и молока, — пища, негодная Б-гу из Торы. Генные инженеры взяли гены сычужных ферментов и встроили их в геном бактерии. Такие бактерии вырабатывают сычужные ферменты, а мы с их помощью можем получать кошерный сыр без использования кишки жвачных животных. Никогда еще наука так тесно не сотрудничала с религией.

Недавно генным инженерам удалось встроить в геном томата ряд генов львиного зева (ярко окрашенных цветов, как правило желтых, фиолетовых или синих, напоминающих по форме цветка львиную пасть), чтобы увеличить производство особых веществ — антоцианов. В норме антоцианы присутствуют в большом количестве в голубике, ежевике и черной смородине, которым они придают характерный темно-синий цвет. Употребление антоцианов связывают со сниженным риском развития некоторых форм рака^[5], сердечно-сосудистых заболеваний^[6] и ожирения (как было показано в опытах на грызунах)^[7]. В одном исследовании мыши, генетически предрасположенные к раку, которых кормили ГМ помидорами, обогащенными антоцианами, жили в среднем на 25% дольше!^[8] Хотя

существуют селекционные сорта «синих» помидоров с повышенным содержанием антоцианов в кожуре, в ГМ помидорах антоцианы производятся и в мякоти, поэтому итоговое их содержание намного выше и сопоставимо с содержанием в вышеупомянутых ягодах.

Благодаря антоцианам подобные генетически улучшенные помидоры примерно вдвое дольше хранятся и значительно меньше подвержены воздействию плесени. Их можно собирать позже, а это дает им возможность выработать больше питательных веществ. К сожалению, я пока не могу попробовать эти помидоры и сказать, что они вкуснее (хотя их создатели утверждают, что это так), ведь в связи с жестким регулированием ГМО томатам предстоит пройти целый ряд проверок, прежде чем они окажутся на прилавках магазинов.

Генная инженерия играет огромную роль и в современной медицине. В 1978 году были созданы первые трансгенные бактерии, вырабатывающие человеческий инсулин (белковый гормон, регулирующий углеводный обмен в организме), а сегодня подавляющее большинство препаратов инсулина, поддерживающих жизнь миллионов людей, больных диабетом, производят генетически модифицированные микроорганизмы^[9]. Аналогично с помощью генетически модифицированных организмов производят факторы свертывания крови для больных гемофилией (врожденным заболеванием, при котором плохо сворачивается кровь)^[10] и гормон роста для детей с генетически обусловленной низкорослостью^[11]. Есть и более экзотичные разработки, например по созданию безобидных генетически модифицированных бактерий, которые смогут защищать зубы от кариеса, устраняя вредных бактерий^[12], или уберечь человека от ожирения^[13].

Генетически модифицированные растения могут применяться для производства антител (молекул, используемых иммунной системой для распознавания вирусов, бактерий и других чужеродных объектов), гормонов, вакцин и ферментов. Например, ученые научились производить внутренний фактор человека в растениях^[14]. Внутренний фактор секретируется желудком и переводит неактивную форму витамина В₁₂, поступающую с пищей, в активную, которую легко усвоить. Витамин В₁₂ очень важен для жизнедеятельности нашего организма. В частности, он необходим для нормального протекания процесса репликации — удвоения молекул ДНК в клетках, происходящего перед их делением. У некоторых людей секреция внутреннего фактора нарушена. Это может быть связано, например, с аутоиммунными заболеваниями или гастритом. Такие люди

плохо усваивают витамин В₁₂ из пищи и заболевают злокачественным малокровием. Сейчас это заболевание лечится инъекциями витамина В₁₂, но налаженное производство внутреннего фактора благодаря развитию генной инженерии позволит заменить уколы препаратами, принимаемыми вместе с едой.

Раньше считалось, что наследственные заболевания, при которых некоторые гены человека не функционируют или плохо функционируют в результате мутаций, принципиально неизлечимы. Но теперь в руках врачей появился новый метод лечения — генная терапия. Он основывается на внесении работающих копий недостающего или неисправного гена в клетки человека с помощью видоизмененных вирусов. Сегодня благодаря генной терапии лечатся некоторые формы врожденной слепоты^[15], иммунодефицита^[16] и даже рака. В последнем случае создаются специальные генетически модифицированные иммунные клетки человека (лимфоциты), способные к более эффективному поиску и уничтожению раковых клеток^[17]. Эти технологии уже сегодня спасают жизни, но, увы, доступны пока немногим.

Сложно понять, почему генная инженерия не пользуется популярностью среди защитников окружающей среды, ведь ее можно использовать для уменьшения негативного влияния человечества на природу. Взять хотя бы проект *Enviro-pig*, или «Экосвинка»^[18]. Всем живым существам для развития нужен фосфор. Большая часть фосфора в стандартном корме для свиней находится в такой форме, которая свиньями не усваивается, — в форме фитатов, солей фитиновой кислоты. В результате возникают две проблемы. Во-первых, свиней нужно подкармливать фосфором в виде пищевых добавок. Во-вторых, весь неусвоенный фосфор оказывается в свином навозе. Навоз смывается водой, и его компоненты в огромном количестве попадают в близлежащие водоемы, в которых вскоре начинается цветение — разрастание водорослей, которые, в отличие от свиней, прекрасно усваивают фитаты! Из-за цветения в водоемах повышается содержание ядовитых веществ, продуктов метаболизма водорослей. Погибают рыбы и многие другие водные организмы, возникает локальная экологическая катастрофа.

Именно поэтому и придумали «эко свинок» — генетически модифицированных свиней, способных усваивать фитаты. Они способны на это потому, что в их геном встроили ген, кодирующий фермент, необходимый для расщепления фитатов, позаимствованный из кишечной палочки. Была надежда, что люди, обеспокоенные проблемой загрязнения

окружающей среды, поддержат технологию и предпочтут «экосвинку» обычным свиньям. Но надежда не оправдалась — неприязнь к ГМО оказалась сильнее любви к природе. Создатели «экосвинки» до сих пор не нашли партнеров, которые вывели бы продукт на рынок, но этот подход существует и ждет момента, когда общественное сознание будет готово принять новую технологию.

В фильме Джеймса Кэмерона «Аватар» инопланетная флора и фауна на планете Пандора светились, и этот свет заменял жителям планеты искусственное освещение. Генная инженерия позволяет создавать светящиеся в темноте растения, отчасти воплощающие эту фантастическую мечту в реальность. Необходимые для свечения гены были заимствованы у светлячков^[19]. Представьте, что вы сможете устроить романтический ужин, но вместо свечей его будут освещать зеленые ростки. Или что такие удивительные растения могут расти в парке, по обочине дороги. И снижать опасность парка вечером для вашей дочери-подростка! Едва ли данный подход решит все энергетические проблемы человечества, но это новый экологически чистый источник света, прекрасный символ зеленой энергетики. Увы, как и в случае с «экосвинкой», проект не был широко поддержан защитниками окружающей среды. Более того, под давлением общественного мнения площадка *Kickstarter*, где осуществлялся добровольный сбор пожертвований на развитие проекта, запретила основателям проекта предлагать спонсорам семена светящихся растений.

Гены флуоресцентных белков некоторых кораллов или медуз можно встроить в геном бабочки таким образом, что глаза насекомого засветятся зеленым при облучении ультрафиолетом^[20]. Такие бабочки представляют не только научную, но и эстетическую ценность, а также особый интерес для коллекционеров (я не шучу!). Аналогично получены светящиеся в ультрафиолете рыбки, мыши, кролики и кошки. И кстати, о кошках! Посредством генной инженерии можно создать гипоаллергенных домашних любимцев для людей, страдающих аллергией^[21]. В этом, конечно, найдется и определенный минус, ведь аллергия является для некоторых хорошим (а порой и единственным) аргументом, чтобы не дать завести домашнее животное соседу или соседке по комнате в общежитии или своей второй половине.

По данным Всемирной организации здравоохранения, десятки миллионов людей страдают от пищевой аллергии, которая распространена прежде всего среди детей. Только в США каждые три минуты кто-то оказывается в неотложке из-за острой аллергической реакции на еду^[22].

Чаще всего аллергия возникает на арахис и другие орехи, на крабов, креветок и рыбу, но иногда даже на яблоки. Во многих случаях известно, какой именно белок вызывает аллергию, поэтому можно создать генетически модифицированный организм без этого белка или с меньшим его содержанием. Такой организм будет безопасен для аллергиков. Разработки по созданию гипоаллергенных яблок и некоторых других продуктов уже ведутся^[23].

Всемирная организация здравоохранения предупреждает о возможных негативных последствиях чрезмерного употребления сахара^[24]. А что делать, если хочется сладкого, но не хочется рисковать здоровьем? Тропическое растение *Thaumatococcus danielli* содержит ген, кодирующий белок тауматин, который в тысячи раз слаще сахара. Так давайте употреблять пищу с тауматином!

Увы, природных источников тауматина довольно мало. Поэтому генные инженеры работают над созданием микроорганизмов^[25] и растений, производящих этот белок. Первые призваны служить источником тауматина, а вторые могут просто иметь экзотичные вкусовые качества. Приятным дополнительным эффектом внедрения тауматина в растения является их повышенная устойчивость к ряду инфекций^[26]. Конечно, вкус тауматина немного отличается от вкуса сахара и некоторым может не нравиться. Но и тут придет на помощь генная инженерия: почему бы не попробовать изменить ген тауматина, чтобы создать белок с более приятным вкусом? Возможно, в будущем появится особая «генетическая кулинария», когда повара станут соревноваться в создании самых вкусных белков и их сочетаний?

Генная инженерия нашла применение даже в современном искусстве. Например, есть технология, которая называется ДНК-оригами. Представьте: мы смешиваем определенные последовательности молекул ДНК в пробирке, а потом под мощным электронным микроскопом видим, что эти молекулы соединились друг с другом, причем строго определенным образом, образуя наноструктуры заранее выбранной формы. Это может быть звездочка, треугольник, буква алфавита или даже смайлик. Идея принадлежит американскому ученому Полу Ротмунду, а его работа «Складывание ДНК для создания фигурок в наномасштабе» в 2006 году была опубликована в журнале *Nature*^[27]. Впоследствии ДНК-оригами даже нашло потенциальное практическое применение. С его помощью возможно создание трехмерных сверхмалых «ящиков» из ДНК, хранящих и доставляющих лекарственные средства в клетки^[28].

Генная инженерия уже применяется в самых разных сферах человеческой жизни — от искусства и развлечений до лечения наследственных заболеваний, а также в рамках фундаментальных научных исследований. Но центральной темой общественных и политических дискуссий, связанных с генной инженерией, является использование генетически модифицированных организмов в качестве продуктов питания.

На сегодняшний день население Земли составляет около 7 миллиардов человек, и все эти люди хотят есть, пить и выращивать детей. Несмотря на все достижения в области производства пищи, около миллиарда людей на планете получают недостаточно еды, чтобы восполнить энергетические потребности организма. Еще около миллиарда людей страдают от нехватки витаминов и других питательных веществ из-за неполноценного питания. В том числе от недоедания страдают около 165 миллионов детей в возрасте до пяти лет. И это вопреки тому, что на протяжении истории человечества ситуация постепенно улучшалась: доля недоедающих убывала благодаря многочисленным прорывам в области сельского хозяйства.

В десятом тысячелетии до нашей эры человечество впервые научилось отбирать и культивировать такие растения, как ячмень, горох, чечевица, нут. В XV веке происходит глобальный обмен культурными растениями: помидорами, картофелем, какао, специями, кофе, сахарным тростником. Растения попадают в новые экосистемы, адаптируются к новым условиям жизни. Существенная часть прироста массы и разнообразия сельскохозяйственной продукции произошла за счет изменений генов живых организмов^[29]. Сравните, например, дикую кукурузу теосинте, имеющую маленький, тоньше пальца невзрачный колосок, и современную крупную и сладкую кукурузу, выведенную благодаря селекции. Посмотрите, как отличаются между собой по цвету, вкусу и запаху разные сорта помидоров, яблок, винограда. Разные породы коров тоже могут отличаться количеством и качеством производимого молока. Источником этого разнообразия являются мутации — генетические изменения.

Изменения в генах культурных растений фиксировались людьми как осознанно, так и неосознанно, когда они выбирали, что сеять, а что нет, или скрещивали растения разных сортов. При скрещивании отдаленных родственников возникают новые комбинации вариантов генов (аллелей), и, как следствие, появляются новые комбинации свойств. Позже выяснилось, что можно получать новые сорта растений, воздействуя на них радиационным излучением или определенными химическими веществами — мутагенами. Радиация вызывала многочисленные мутации, изменения сразу большого числа генов. Лишь некоторые изменения были полезными,

а многие — вредными.

От вредных мутаций приходилось избавляться путем последовательного скрещивания новых форм между собой, пока в результате интенсивного отбора не оставались достаточно здоровые особи с новыми признаками. Но никогда эта технология не гарантировала, что в результате мутаций и многочисленных скрещиваний не изменится какое-то другое важное свойство растения, например содержание каких-нибудь питательных веществ. На смену таким не слишком предсказуемым и не слишком эффективным технологиям пришла генная инженерия, которая дает возможность целенаправленно менять наследственную информацию живых организмов. Если в основе селекции лежат случайные генетические изменения и искусственный отбор, то в основе генной инженерии лежит продуманный до деталей акт творения.

Конечно, генная инженерия не является единственным способом модернизации сельского хозяйства. Едва ли ее вклад на данный момент сопоставим с появлением тракторов и комбайнов, существенно облегчающих вспашку, а также сбор и транспортировку урожая. Я также не думаю, что удастся победить голод, не решив проблему распределения пищи, ведь зачастую дело не в ее физической нехватке. Тем не менее генная инженерия позволяет значительно увеличить урожайность полей, поднять качество продуктов питания, в ряде случаев снизить издержки производства и, как следствие, цены на продукты питания и сделать их доступнее.

Более эффективное производство означает, что меньше земель будет использовано под сельскохозяйственные нужды и меньший ущерб будет нанесен окружающей среде: вместо разрушения природных экосистем для превращения их в поля мы можем выращивать больше еды на меньшей территории. Для удовлетворения голода нам не придется вырубать леса и осушать болота, которые, будучи сложными и богатыми экосистемами, служат домом для многочисленных форм флоры и фауны — от одноклеточных организмов до насекомых, млекопитающих и птиц.

Двести лет назад один человек, работающий на ферме, едва мог прокормить собственную семью. Как следствие, в производстве еды была вынуждена участвовать большая часть населения, все должны были работать на полях. В 1940 году, по данным Департамента сельского хозяйства США, один фермер в среднем мог прокормить 19 человек, а сейчас — 155! Интенсификация сельского хозяйства приводит к тому, что все больше и больше людей могут заниматься не производством пищи, а чем-то еще, в том числе быть художниками, учеными, музыкантами,

программистами, инженерами. Эффективное сельское хозяйство способствует развитию культуры и технологий.

Есть еще одна заслуга генной инженерии, связанная с уменьшением нагрузки, которой сельское хозяйство подвергает окружающую среду. Вместо того чтобы поливать поля инсектицидами с самолетов, невольно поражая соседние с полями участки земли и некоторых ни в чем не виновных членистоногих, мы можем создать растения, несъедобные для вредителей. Борьба с вредителями становится точечной, с меньшим количеством побочных эффектов. Генные инженеры умеют делать так, чтобы ядовитый для вредителей белок производился только в определенной части растения, например в листьях картошки, которые едят личинки колорадских жуков, но не в клубнях. Кроме того, используются белки, ядовитые не для всех насекомых, а только для отдельных групп, к которым и относятся вредители. Это безопаснее и эффективнее, чем массовая обработка полей ядохимикатами.

В 2014 году вышла статья в научном журнале PLOS ONE^[30] об изменениях на фермах, где выращивали два типа растений, созданных методами генной инженерии. Благодаря растениям, устойчивым к вредителям, урожайность полей увеличилась почти на 25%, количество используемых пестицидов сократилось на 42%, затраты на покупку пестицидов уменьшились на 43%. Благодаря устойчивым к гербицидам растениям урожайность полей увеличилась на 9%, количество используемых пестицидов не изменилось, но затраты на их покупку сократились на 25% за счет перехода на более выгодные средства борьбы с сорняками. В обоих случаях доходы фермеров выросли более чем на 60%. То, что внедрение упомянутых ГМО снижает количество используемых пестицидов, независимо подтвердил в своем отчете Американский департамент сельского хозяйства (USDA)^[31].

В 2012 году в журнале *Nature* была опубликована статья, в которой было показано, что в период с 1990 по 2010 год в Северном Китае благодаря внедрению генетически модифицированных растений, устойчивых к вредителям, и, следовательно, снижению использования пестицидов удалось не только уменьшить количество вредных насекомых на полях, но и увеличить количество трех групп членистоногих-хищников: божьих коровок, пауков и златоглазок. Более того, хищники, которых стали меньше травить инсектицидами, расползались на соседние поля, и количество вредителей уменьшалось по всей округе^[32].

Снижение количества используемых пестицидов и самолетного

топлива, необходимого для их распыления, увеличение урожая полей без освоения новых земель и разрушения природных экосистем, светящиеся растения и экологически более чистое животноводство... Я хочу, чтобы все, кому не безразлично состояние окружающей среды, еще раз задумались о положительных перспективах внедрения биотехнологий.

Еще один триумф ждал генную инженерию в борьбе с вирусами растений. В период с 1956 по 1968 год из-за вирусных инфекций площади плантаций папайи на острове Оаху Гавайского архипелага сократились с 243 гектаров до 16 (более чем на 94%). Карантин и долгие попытки вывести устойчивые к вирусу сорта методами традиционной селекции не помогли остановить инфекцию. Выращивание папайи практически прекратилось. В 1991 году были проведены полевые испытания генетически модифицированной папайи, устойчивой к вирусу. Через 77 дней после начала испытаний 95% обычной папайи, произраставшей на экспериментальных полях, оказались зараженными, но ни одно трансгенное растение не пострадало^[33]. После ряда дополнительных проверок и испытаний в 1998 году коммерческое выращивание гавайской генетически модифицированной папайи было одобрено, а производство этого растения восстановлено.

Но сколько бы замечательных продуктов генной инженерии ни придумало человечество, будет мало толку, если никто не захочет их использовать. Страх перед ГМО распространен по всему миру, он влияет на решения политиков и тормозит развитие биотехнологий. Мы не сможем двигаться дальше, пока не разберемся в причинах этого страха и не попробуем его развеять.

Глава 2

Слово из трех букв. Слово «ГМО» — это плохо

Ученые начали употреблять словосочетание «генетически модифицированный организм» сравнительно недавно. Первая статья в базе данных научных публикаций по биологии и медицине *PubMed* с упоминанием аббревиатуры «ГМО» датируется 1992 годом^[34]. Можно сказать, что даже сами генетически модифицированные организмы изучены лучше, чем это слово (ГМ бактерии^[35] и животные^[36] существуют с 1973 года, ГМ растения с 1982 года^[37], а коммерческие ГМ растения с 1994-го).

Противники генной инженерии говорят, что безопасность ГМО не доказана на 100%, но мы пойдем на шаг дальше и сформулируем утверждение, что на 100% не доказана даже безопасность употребления слова «ГМО». Именно поэтому обложка предупреждает, что книга содержит упоминания данного слова из трех букв. Наука — это постоянное и честное стремление к истине, но никогда не истина в последней инстанции. Да, мы предполагаем априори, что все слова безопасны, исходя из представления о безопасности тех слов, которые давно вошли в употребление, но ведь мы можем ошибаться!

Не существует абсолютных доказательств того, что слово «ГМО» не повредит здоровью человека, его услышавшего, произнесшего, написавшего или прочитавшего, либо здоровью его потомков во втором или в третьем поколении. Даже если принять, что по отдельности буквы Г, М и О существуют в естественном для нас языке достаточно давно и потому предположительно безопасны (хотя и этот вопрос никогда серьезно не исследовался), аббревиатура «ГМО» была создана искусственно и недавно.

У нас нет стопроцентных доказательств того, что слово «ГМО» не может вызывать у людей аутоиммунные заболевания, рак, аллергию, понос, запор, нежелательную беременность, алкогольную зависимость, болезнь Альцгеймера, рвоту, геморрой, аутизм, суицидальные мысли, избыточный вес, инсульт, сердечный приступ, выпадение волос, шизофрению, утрату зрения, слуха, ослабление иммунной системы, паралич дыхательной мускулатуры, прыщи, воспаление внутреннего уха или аппендикса,

депрессию, камни в почках или импотенцию.

Между тем не секрет, что слова, которые мы читаем, слышим, произносим или записываем, воздействуют на наши органы чувств и, как следствие, на мозг. Более того, в результате этого воздействия иногда могут рождаться мысли. Когда мы сталкиваемся с каким-то словом, нервные клетки мозга начинают взаимодействовать друг с другом с помощью электрических сигналов, бегущих по их отросткам — аксонам. Измененная работа нервных клеток может привести к выбросу определенных гормонов в кровь. Не исключено, что это может подействовать на остальные клетки организма, в том числе на клетки репродуктивной системы. Нет стопроцентных доказательств, что это совершенно безопасно и не приводит к повреждению клеток или к мутациям в ДНК.

Существует еще один риск, связанный с использованием слова «ГМО». Риск заключается в том, что это слово может «убежать» за границы текущих смысловых значений и вытеснить другие слова из языка. Статистика запроса «GMO» в *Google Trends* указывает на то, что частота употребления этого слова сегодня достигла небывалых значений. Вполне возможно, что его ждет популярность другого слова из трех букв, которое не принято произносить в приличном обществе. Если мы не остановим распространение слова «ГМО», будущее нашего языка может быть незавидным: «ах ты ГМО такое!», «не надо мне это ГМО», «сам ты ГМО!».

Множество журналистов, ученых и политиков делают карьеру, используя слово «ГМО». Оно постоянно упоминается в блогах, научных и научно-популярных статьях, в желтой прессе, на радио, на ТВ, на просторах интернета и даже в книжках. Разумеется, на употреблении этого слова неплохо зарабатывают. Возможно, именно поэтому так сложно найти желающих провести серьезные исследования влияния слова «ГМО» на здоровье людей или животных. Кто знает, какие результаты может дать эксперимент, в ходе которого одна группа крыс будет слушать в наушниках повторяющееся слово «ГМО», а другая, контрольная группа — проверенное временем «Отче наш»? Не найдем ли мы каких-нибудь отличий в количестве и качестве потомства между группами? Если опасность слова «ГМО» будет обнаружена, удастся ли нам пробиться через сплошь ангажированных рецензентов и опубликовать об этом статью в научном журнале? Пока риски употребления слова «ГМО» не будут досконально изучены, необходимо придерживаться принципа предосторожности и не допускать его использования кроме как в исследовательских целях. Как минимум необходимо ввести обязательную маркировку текстов, передач и сообщений, упоминающих ГМО.

Выше я попробовал довести до абсурда самые примитивные аргументы против генетически модифицированных организмов (есть и другие, более наукообразные, которые мы разберем позже). Эти аргументы примитивны потому, что с тем же успехом их можно применить к любой новой технологии, не потратив ни минуты на изучение обсуждаемого предмета. Про любое новое явление можно сказать, что оно не проверено временем. Даже если безопасность некой технологии проверена на животных или на людях, мы всегда можем выкрутиться и заявить, что она не проверена на следующем поколении. А если она проверена на втором поколении, можно потребовать проверки на третьем и так до бесконечности.

На нескольких поколениях не проверено действие мобильных телефонов, беспроводной связи, продуктов, подогретых в микроволновых печах. Клинические испытания современных лекарственных средств обходятся в сотни миллионов долларов, занимают много лет, но даже сильнодействующие препараты не проверяются на нескольких поколениях. Следуя такой логике, необходимо отказаться от всех достижений научно-технического прогресса за последние лет тридцать, а то и больше.

Почему мы знаем, что слово «ГМО» не очень опасно? Потому что мы знаем, что слова обычно не очень опасны, и дедуктивно выводим относительную безопасность и этого слова. Если мы придерживаемся рационального взгляда на мир и не верим, что существуют волшебные слова, которые могут наслать на нас проклятие (АВАДАКЕДАВРА! ИМПЕРИО!), и не говорим о тех сочетаниях слов, за которые нас, к сожалению, могут посадить в тюрьму в некоторых странах, никто в здравом уме не сочтет необходимым как-то особенно относиться к слову «ГМО», ведь это всего лишь комбинация букв, такая же, как и все остальные слова. Точно так же ДНК генетически модифицированных организмов — это всего лишь молекула ДНК, такая же, как у всех других живых организмов, и состоящая из тех же самых «букв» — нуклеотидов, лишь с небольшими отличиями в том порядке, в котором эти буквы расставлены.

На самом деле нам есть что сказать про опасность слов. В 2013 году в журнале психосоматических исследований (*Journal of Psychosomatic Research*) был опубликован следующий эксперимент^[38]: одной группе испытуемых показали фильм о вреде беспроводной связи (Wi-Fi), второй группе показали фильм о безопасности используемого излучения. После просмотра фильмов экспериментаторы сказали всем участникам эксперимента, что их будут облучать Wi-Fi. Хотя на самом деле Wi-Fi никто

не включал, многие люди из первой группы, которых запугали страшилками о вреде такого излучения, заявили, что испытали неприятные симптомы, дискомфорт, ухудшение самочувствия. Некоторые участники даже попросили прекратить эксперимент — настолько им стало не по себе. Подобные негативные эффекты наблюдались в первой группе существенно чаще, чем во второй.

За последние несколько лет мы многое узнали про эффект плацебо (фальшивого лекарства — пустышки), отчасти объясняющий кажущуюся эффективность гомеопатических препаратов и множества других средств «альтернативной» медицины. Эффект плацебо срабатывает, когда человек ожидает, что некоторое воздействие улучшит его самочувствие. При этом его мозг выделяет определенные вещества (например, эндорфины), которые поднимают настроение и уменьшают болевые ощущения. В этом нет никакой магии — обычная физиологическая реакция, и эффект плацебо действительно справляется с болью и рядом других симптомов.

Не буду вдаваться в подробности нейробиологических механизмов эффекта плацебо, хотя они неплохо изучены^[39], но отмечу, что плацебо действует даже на животных^[40]. Например, используя этот эффект, удавалось уменьшить частоту эпилептических припадков у собак^[41]. Одно из объяснений заключается в том, что многие животные легко вырабатывают условные рефлексы — здесь можно отослать к знаменитым опытам отечественного нейрофизиолога Ивана Павлова. Павлов показал, что если зажигать лампочку, а потом кормить собаку, она обучается и впоследствии начинает вырабатывать слюну сразу после включения лампочки, когда еда еще не появилась. Прием плацебо часто сочетается с заботой и уходом, на которые собака положительно реагирует. Параллельно возникает «эффект хозяина». Владелец меняет отношение к питомцу, ожидая улучшения его здоровья, что может приводить к изменениям поведения и состояния животного^[42].

На людей плацебо-инъекции действуют сильнее, чем сахарные таблетки. Сила действия таблеток зависит от их цвета^[43], а также от заявленной цены таблеток и вообще убедительности, с которой рассказано об их полезности^[44–46]. За открытие, что дорогие плацебо более эффективны, чем дешевые, Дэн Ариэли, специалист по поведенческой экономике, получил Шнобелевскую премию. Этой шуточной премией, пародирующей знаменитую Нобелевскую, награждают за всякие забавные открытия. «Когда вы ожидаете, что что-то произойдет, ваш мозг делает так, чтобы это произошло», — прокомментировал свое исследование ученый.

Довольно наглядно эффективность плацебо была показана в передаче фокусника Даррена Брауна «Страх и вера». Браун ознакомился с научными исследованиями о том, как усилить эффект плацебо, и разработал «суперплацебо» для лечения страхов. Так, чтобы убедить участников эксперимента в эффективности выдуманного препарата от страха (на самом деле препарата-пустышки), был создан целый фальшивый институт-однодневка якобы по исследованию и производству данного «лекарства». Внутри стен «института» специально обученные актеры, одетые в халаты, с умным видом и кучей научных терминов читали участникам-добровольцам лекции о чудесных свойствах и механизмах действия разрабатываемого ими препарата. Все было сделано так, чтобы создать максимально правдоподобную иллюзию научности и обоснованности предлагаемого лечения. В передаче было показано, что суперплацебо дало заметный результат. Молодой человек, который боялся высоты, смог свесить ноги с края высокого моста, девушка со страхом публики не испугалась выступить перед широкой аудиторией и спеть песню, а человек, всю жизнь избегавший конфликтов, пошел разнимать дерущихся в баре.

Стоит оговориться, что терапевтическая ценность эффекта плацебо в медицине, по-видимому, не велика^[47]. Часть того, что иногда приписывают эффекту плацебо, является регрессией к среднему^[48], результатом естественного улучшения самочувствия пациентов, которое нередко происходит независимо от того, что с ними делают. Здесь полезно различать ощущения пациента (где существует широкий простор для действия эффекта плацебо) и объективные изменения его здоровья. Именно поэтому Гудвину удалось внушить Страшиле мудрость, Дровосеку — нежность, а Льву — храбрость, подарив им фальшивые мозги, сердце и эликсир смелости, но так и не удалось помочь бедной Элли, проблема которой не решалась самовнушением.

Ожидание ухудшения самочувствия может приводить к обратному эффекту — эффекту ноцебо. В дополнение к описанному выше эксперименту с *Wi-Fi* рассмотрим еще одну публикацию, авторы которой задались следующим вопросом: влияет ли молитва на количество осложнений у людей, переживших операцию на сердце?^[49] Для того чтобы ответить на этот вопрос, пациентов случайным образом разбили на три группы. Первой группе сообщили, что за них, возможно, будут молиться (а возможно, не будут), — и за них молились. Пациентам второй группы сообщили то же самое, но за них не молились. Пациентам третьей группы сказали, что за них совершенно точно будут молиться, и за них

действительно молились.

Оказалось, что сама по себе молитва не имеет никакого терапевтического эффекта: люди из первых двух групп перенесли примерно одинаковое количество осложнений. Но у людей, знавших, что за них будут молиться, выявили больше осложнений после операции. Возможно, пациенты, уверенные, что за них будут молиться, начинали волноваться («все так плохо, что за меня уже молятся?») и тем самым повышали риск осложнений. Ведь волноваться после операции на сердце небезопасно.

Приведу еще одну поучительную историю. В 1968 году Роберт Хо Ман Квок написал в один из ведущих медицинских журналов письмо о том, что после походов в китайские рестораны он странно себя чувствовал^[50]. Симптомы, которые он описал, включали онемение задней части шеи, постепенно распространяющееся к обеим рукам и спине, слабость, усиленное сердцебиение. Эти симптомы наступали примерно через 15–20 минут после употребления первого блюда. Хо Ман Квок назвал это «синдромом китайских ресторанов».

Хо Ман Квок не мог точно определить, что именно послужило причиной изменения его самочувствия. Был ли он чем-то болен? Испытал ли он на себе действие эффекта ноцебо? Была ли у него аллергия на один из многих компонентов приготовленных блюд? Может быть, ему просто не повезло — досталась не самая свежая рыба? Одна из версий предполагала, что описанные симптомы связаны с действием глутамата натрия. Возникла такая гипотеза потому, что в китайских ресторанах традиционно не стесняются использовать этот усилитель вкуса.

Несмотря на отсутствие серьезных оснований подозревать, что именно глутамат натрия является причиной описанных симптомов, история, рассказанная Хо Ман Квоком, положила начало массовой истерии, продолжающейся вот уже почти пятьдесят лет. Многие журналисты приравнивали глутамат натрия к страшному яду, время от времени появляются депутаты, предпринимающие попытки запретить его использование. На самом деле глутамат натрия — натриевая соль глутаминовой кислоты, одной из важнейших аминокислот, входящей в состав практически любого белка (а белки есть в любых клетках). Природа даже предусмотрела специальные рецепторы для этой аминокислоты. Все знают четыре основных вкуса: кислое, сладкое, соленое, горькое. Есть пятый вкус, который называется «умами», или вкус мяса, вкус глутамата. Любопытно, что ни само мясо, ни томаты, имеющие высокое содержание глутамата, не вызывали описанных Хо Ман Квоком симптомов.

По мере распространения новости о том, что глутамат может вызывать странные симптомы, некоторые люди стали утверждать, что они чувствительны к глутамату натрия. Большая часть населения никогда не сталкивалась с описанными Хо Ман Квоком симптомами, но были и те, кто повторял его рассказ. Но что, если чувствительность к глутамату — следствие внушаемости? Проводились исследования, в которых испытуемые не знали, принимают они глутамат натрия или плацебо. Поскольку глутамат натрия отличается особым вкусом, в ряде экспериментов подбирали специальный напиток, который этот вкус маскировал. Исследования показали, что если и есть какие-то симптомы, связанные с употреблением глутамата натрия, то это скорее идиопатическая реакция, основанная на эффекте ноцебо. Разницы в самочувствии между теми, кто употреблял глутамат и плацебо, не наблюдали, если глутамат употреблялся с пищей в количествах, используемых в кулинарии^{[51][52]}.

Поведение «чувствительных» к глутамату людей в каком-то смысле напоминает эпизод, описанный еще в XIX веке в повести Джерома Клапки Джерома «Трое в лодке, не считая собаки», когда герой книги открыл медицинский справочник и нашел у себя все болезни за исключением родильной горячки.

Существует легенда, повествующая об «эффекте 25-го кадра». Это вымышленная и неработающая методика воздействия на подсознание людей посредством монтирования в видеоряд скрытой рекламы. Реклама вставляется с помощью дополнительных кадров, которые проскакивают так быстро, что человек не успевает их разглядеть. В январе 1958 года телекомпания *Canadian Broadcasting Company* провела (не очень научный) эксперимент, в ходе которого предупредила зрителей, что будет показывать скрытую рекламу. На протяжении получасового шоу 352 раза было показано сообщение «позвони сейчас», но очень быстро, чтобы никто не разглядел. Никакого заметного увеличения количества телефонных звонков не было зафиксировано ни во время передачи, ни после нее. Никто не мог отгадать истинное послание скрытой рекламы, зато многие телезрители писали в телекомпанию письма о том, что у них возникали необъяснимые позывы взять банку пива, сходить в туалет или переключить канал. Хотя сам эффект 25-го кадра не работает, сообщение о его применении вполне может подействовать на тех, кто верит в эффективность скрытой рекламы.

Все перечисленное, вероятно, справедливо и для устрашающих рассказов о том, что наша пища ужасно ядовита и опасна. Особенно пища, содержащая ГМО. Это тем более удивительно, если учесть, что еще никогда в истории человечества не существовало столь строгого контроля

качества продуктов питания, как сейчас.

Рассказывая людям об опасностях тех или иных продуктов или технологий, журналисты должны понимать, что на них лежит ответственность за психическое здоровье граждан. Важно и нужно говорить о тех опасностях, которые доказаны, но стоит ли, не будучи специалистом, выдвигать не обоснованное с научной точки зрения предположение о вреде существующих технологий? Ущерб от эффекта ноцебо может быть нанесен самим «информированием», и это не говоря о том, что дезинформация вредит развитию полезных технологий. Например, из-за нее на рынке могут не появиться помидоры, богатые антоцианами, или картошка со сниженным содержанием канцерогенов. Почему в этом случае не призывают подумать о принципе предосторожности?

Увы, эфирное пространство СМИ и интернета забито всевозможными страшилками, и в следующей главе мы поговорим о том, откуда они берутся. Я думаю, что в целях безопасности слово «ГМО» нужно вовсе убрать из лексикона, а вместо него ввести в употребление другое слово. В рамках ребрендинга ГМО их можно было бы назвать и так: ОМГи — организмы с модернизированными геномами. Или — с несколько иным смыслом — БОНГи, биологические организмы с неизвестными геномами. Но об этом мы поговорим в другой главе. Сам я продолжу использовать в этой книге аббревиатуру «ГМО», ибо боюсь всех запутать, но за ее пределами настойчиво рекомендую переходить на новую терминологию, не имеющую негативной коннотации, успокаивающую, а не будоражащую психику людей.

Глава 3

Сон разума рождает чудовищ. Почему боятся ГМО

В 2000 году в журнале *Science* вышла статья, показавшая возможность создания генетически модифицированного «золотого риса», богатого бета-каротином^[53]. В том же году были созданы ГМ томаты с аналогичным качеством^[54]. Бета-каротин — это вещество оранжевого цвета, которое наш организм усваивает и превращает в витамин А. Из-за нехватки этого витамина ежегодно слепнет более 250 тысяч детей в развивающихся странах. Половина ослепших в течение года умирает (прежде всего из-за подверженности инфекциям), а золотой рис мог бы помочь преодолеть эту проблему. Рис первой модификации действительно содержал больше бета-каротина, чем обычный, но недостаточно, чтобы кому-то реально помочь. «Его пришлось бы есть килограммами!» — злорадствовали противники генной инженерии, доказывая бесполезность технологии. В 2005 году была получена новая модификация золотого риса, в которой количество бета-каротина было увеличено еще в 23 раза^[55]. Теперь можно было съедать в сутки всего 75 граммов риса и забыть про нехватку витамина А.

Разумеется, одним лишь золотым рисом не решить всех проблем человечества, связанных с авитаминозом, но он мог бы спасти сотни тысяч жизней. Однако во многих странах эта технология была воспринята населением враждебно. В 2013 году группа из четырех сотен активистов вытоптала поля золотого риса на Филиппинах. Эта история поднимает целый ряд этических вопросов, не считая проблемы уничтожения чужой собственности. Во-первых, вытоптаный рис выращивался не для продажи — это были экспериментальные посевы, урожай с которых через пару недель должен был быть передан контролирующим организациям для проведения экспертизы. Противники ГМО выступали не только против внедрения золотого риса, но даже против его изучения. А как мы продемонстрируем безопасность продукта, если мы не можем его изучать? И вообще, возможно ли переубедить тех, кто, не имея никаких объективных данных, уже пришел к выводу, что выращиваемый сорт риса опасен и ни на что не годится?

Проект по созданию золотого риса имел как коммерческую

составляющую, так и благотворительную. Для мелких фермеров в развивающихся странах (с доходом менее 10 тысяч долларов в год) технология должна была отпускаться с бесплатной лицензией, а за фермерами оставалось право хранить и сажать выращенные ими семена. Сражаться с технологией, которую никого насильно не заставляют использовать и, более того, которая предназначена к бесплатному применению, совсем уж странно. Непонятно также, почему в представлении активистов мифическая опасность ГМО превысила реальную опасность нехватки витамина А. Филиппины — одна из тех стран, где отказ от данной технологии неизбежно ведет к гибели людей.

К счастью, не все экспериментальные посевы золотого риса были уничтожены, и научные исследования не оказались отброшены слишком далеко назад. Любопытно, что люди, вытаптывавшие поля, в большинстве своем не были фермерами. Филиппинские фермеры суеверны и считают уничтожение рисовых ростков плохой приметой. Нападавшие были преимущественно городскими жителями, неолуддитами — противниками прогресса. Так их называют по аналогии с участниками стихийных протестов конца XVIII — начала XIX века в Англии. По легенде луддиты получили свое название в честь некоего генерала Лудда, мифического персонажа, прославившегося великой победой — уничтожением двух чулочных станков. Луддиты разрушали машины, станки, оборудование, но у них имелось оправдание, которого нет у большинства неолуддитов: они видели в этих технологиях угрозу собственному благополучию, исходя из относительно рациональных экономических соображений, таких как утрата рабочих мест и средств к существованию.

В России тоже хватает людей, недолголюбивающих ГМО. По данным опроса ВЦИОМ, проведенного в 2014 году, три четверти россиян были готовы платить больше за продукты, которые «не содержат ГМО». Более 80% населения выступают за то, чтобы запретить ГМО, и считают, что ГМО наносят ущерб здоровью. Откуда берутся эти страхи?

Ниже приведен полный список людей, которые погибли за последние 30 лет в связи с употреблением продуктов, содержащих ГМО.

Впечатляет? А теперь я расскажу про химическое вещество (без цвета и запаха) с созвучным названием, но которое, в отличие от ГМО, не очень активно обсуждается в прессе. Называется оно дигидрогена монооксид, или ДГМО. По данным ВОЗ, только в 2011 году из-за этого вещества погибло около 359 тысяч человек по всему миру. Оно используется для охлаждения ядерных реакторов, в химической промышленности, в производстве сильнодействующих наркотических веществ, пестицидов и ядов. Во время Первой мировой войны ДГМО использовали при создании химического оружия, а сегодня ДГМО можно обнаружить практически в любых пищевых продуктах и напитках.

Основой вещества является радикал гидроксил, способный вызывать мутации в нашей ДНК. ДГМО можно обнаружить в выхлопах некоторых видов транспорта, а отработанный ДГМО тоннами сливается в реки, моря и озера. Существуют огромные корпорации, заинтересованные в продаже ДГМО. Исходя из этой информации, не кажется ли вам, что ДГМО нужно запретить? Или хотя бы ввести обязательную маркировку «содержит ДГМО» на продуктах питания и напитках?

В 1997 году американский школьник по имени Нейтан Зонер сделал доклад об ужасах ДГМО, по содержанию похожий на тот текст, с которым вы ознакомились выше. Потом он спросил у пятидесяти своих сверстников, стоит ли ввести запрет на это химическое соединение. Сорок три человека сказали, что ДГМО нужно запретить, шесть не определились, и только один догадался, что дигидрогена монооксид — это H_2O , или просто вода.

Обвести вокруг пальца подобным образом можно не только школьников, но и взрослых людей, в том числе и политиков. Например, на страшилку про ДГМО попала представительница партии зеленых Новой Зеландии Сью Кедгли, которая, будучи членом парламента, в 2001 году прославилась фразой, что «полностью поддерживает кампанию по запрету этого токсичного соединения». В 2007 году член парламента Новой Зеландии Джеки Дин направила запрос министру здравоохранения Джиму Андертону, чтобы тот выяснил позицию экспертного комитета по поводу запрета этого химического вещества.

Министр здравоохранения прокомментировал ситуацию так: «Возможно, ей описали дигидрогена монооксид как вещество бесцветное, без запаха, без вкуса, вызывающее смерть тысяч людей каждый год, отказ от которого для тех, кто впал от него в зависимость, означает неизбежную

смерть», — и отметил, что эксперты не имеют намерений предлагать запрет. Страничка в «Википедии», посвященная Джеки Дин, надолго сохранит назидательные для всех политиков подробности этой истории.

Возможно ли, что с ГМО вышло такое же недоразумение, как и с ДГМО? Может быть, некоторые люди просто не разобрались и не поняли, что это такое? По данным социологического опроса, опубликованного на сайте Аналитического центра Юрия Левады, на вопрос «Верно ли, что обычные растения не содержат генов, а генетически модифицированные растения — содержат?» правильный ответ «нет» дали только 29% опрошенных^[56]. По любопытному совпадению, доля людей, не знающих правильного ответа на поставленный вопрос о генах в помидорах, примерно равна доле людей, считающих ГМО опасными для здоровья и подлежащими запрету. Совпадение? Не думаю.

Похожие результаты были получены в США. Департамент сельскохозяйственной экономики Университета штата Оклахома в январе 2015 года опубликовал данные опроса, согласно которому 82,28% американцев выступили за обязательную маркировку продуктов, произведенных с использованием генной инженерии. В ходе того же опроса 80,44% выступили за обязательную маркировку продуктов, содержащих ДНК! Экономист Джейсон Ласк, представивший результаты опросов, пошутил, что, возможно, этикетка для маркировки должна выглядеть так: «Этот продукт содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК). Глава департамента здравоохранения США установил, что ДНК связана с большим разнообразием заболеваний у животных и людей. Беременные женщины имеют высокий риск передачи ДНК своим детям».

Если мы вычтем из 82,28% те 80,44%, которые хотят маркировать даже продукты, содержащие ДНК, мы получим примерную оценку доли американцев, которые имеют хотя бы минимальное представление о биологии и одновременно являются противниками ГМО. Они составляют лишь 2,23% от общего числа людей, считающих, что ГМО нужно маркировать. Здесь я делаю лишь то допущение, что не существует таких весьма странных людей (или шутников?), которые хотели бы добиться маркировки продуктов, содержащих ДНК, но — внезапно — ничего не имеют против ГМО. С другой стороны, идея маркировки «содержит ДНК» не так уж плоха в целях просвещения — людям будет полезно узнать, что избежать употребления ДНК в пищу невозможно, ведь она есть в любых живых организмах.

Многие производители ГМО действительно не хотят допускать маркировки продуктов, созданных методами генной инженерии. Иногда это

используется как аргумент: «Ага! Они знают, что ГМО вредны! Поэтому пытаются все скрыть!» Но реальность намного проще. Почти любая предупреждающая этикетка с непонятными для потребителя словами «содержит ГМО», «содержит ДНК» или «содержит ДГМО» приведет к падению продаж независимо от того, насколько опасно то, что мы пытаемся маркировать. Такая реальность связана с тем, что большинство потребителей вообще не понимают, что означает это сочетание букв.

ГМО? Губернатор Московской области? Головной мозг одуванчика? Глаз морской ондатры? Государственный музей ортопедии?

В 2014 году я участвовал в передаче «Тем временем» телеканала «Культура» вместе с профессором, доктором биологических наук Михаилом Гельфандом. Одним из наших оппонентов был производитель «натуральных» продуктов питания, создатель фермерского кооператива и, разумеется, противник ГМО. Наш не подозревающий подвоха оппонент попался в расставленную Гельфандом ловушку и заявил, что на его фермерском хозяйстве дигидрогена монооксид не используют. Указав на то, что ДГМО — это вода, мы тщетно пытались узнать у нашего оппонента, как он относится к идее, что продукты питания, которые его организация поставляет на рынок, будут маркироваться честной наклейкой «содержит ДГМО».

На другой передаче еще один оппонент, представленный «экспертом», почти три минуты говорил о том, какие страшные последствия ждут всех, кто будет употреблять в пищу «ужасные ГМО». Перечислив свои опасения, спикер заявил, что именно поэтому он против всяких «консервантов» и «красителей». Не знал «эксперт», что консерванты с красителями и генная инженерия — совершенно разные вещи. Любопытно, что разъяснения лишь этого вопроса оказалось достаточно, чтобы убедить в безопасности ГМО таксиста, который вез меня на передачу.

Объяснить человеку, что он стал жертвой надуманной страшилки, можно в двух словах, если речь идет о «страшной» воде или ДНК. В случае с ГМО объяснение будет несколько сложнее, и я попытаюсь изложить его в последующих разделах книги. Психологам известен так называемый эффект бумеранга: когда кто-то в чем-то убежден, попытки переубедить его нередко вызывают противоположный эффект.

Человек лишь укрепляется в своей исходной позиции, ознакомившись с доводами другой стороны. Но я думаю, что боязнь генной инженерии — не тот случай. Все указывает на то, что люди, с опаской относящиеся к этой биотехнологии, недостаточно хорошо информированы и склонны совершать натуралистическую ошибку. Начнем с последнего пункта.

Глава 4

Натуралистическая ошибка. Натуральное и искусственное

Думаю, что все видели современные магазины «органических продуктов», ставшие в последнее время очень популярными и в России, но особенно в США и в Европе. Обычно они характеризуются двумя особенностями: кругленькими суммами на ценниках и широким разнообразием зеленых этикеток на товаре: «натуральный продукт», «сертифицированный органик», «не содержит ГМО», «100% БИО», «ЗДОРОВЬЕ», «экопродукт» и так далее. Журналист Леонид Каганов однажды описал, как боязнь новых технологий должна была выглядеть в прошлом.

Поморская артель «Ломоносовъ». Только кони! Мы доставляем рыбу в столицу, не используя паровозъ!

В основе многих мифов о еде лежит тезис, что все натуральное, существующее в природе, по определению полезно, а все «искусственное», созданное человеком, несет потенциальную угрозу здоровью. Эту логическую ошибку апелляции к природе, или так называемую натуралистическую ошибку, достаточно легко продемонстрировать.

В Соединенных Штатах Америки ежегодно возникает более 40 миллионов случаев пищевых отравлений, из-за которых более ста тысяч людей попадают в больницу и более трех тысяч погибают. Думаю, что в России с количеством пищевых отравлений на душу населения дела обстоят не лучше, хотя надежной статистики я не нашел. В подавляющем большинстве случаев отравления связаны с совершенно натуральными болезнетворными вирусами и микроорганизмами, которые попадают в наш желудочно-кишечный тракт вместе с немытыми овощами, зеленью, сырой рыбой или мясом. Давайте назовем некоторых «друзей», которых можно подцепить из еды.

Клостридии, вырабатывающие альфа-токсин и ботуло-токсин, патогенные штаммы (болезнетворные разновидности) кишечной палочки, сальмонелла, листерия, шигелла, устойчивый ко многим антибиотикам золотистый стафилококк, вирус гепатита А, норовирусы, энтеровирусы, ротавирусы, патогенные амёбы, аскариды и другие круглые черви, а также паразитические плоские черви. Это далеко не полный список совершенно

натуральных, встречающихся в природе патогенных организмов, «не содержащих ГМО». Натуральная сальмонелла обнаруживается в натуральных подгнивших продуктах и вызывает натуральный понос, а иногда и натуральную смерть. С другой стороны, «искусственные» консерванты — вещества, угнетающие рост микроорганизмов, предохраняют продукт от плесени и образования токсинов микробного происхождения.

Компания *Odwalla*, производившая непастеризованные натуральные соки, оказалась в центре скандала, когда в 1996 году ее продукцией отравилось 67 человек, один из которых умер. Яблочный сок содержал патогенный штамм кишечной палочки. Но отказ от пастеризации (одноразового нагревания жидкости с целью убить микробов) использовался как маркетинговый ход, направленный на любителей «натуральной пищи».

В 2011 году в Германии случилась вспышка пищевых отравлений, вызванных патогенным штаммом кишечной палочки. Тогда 3950 человек отравились, 53 человека погибли. Расследование показало, что источником инфекции послужила органическая ферма^{[57][58]}. Патогенный штамм обнаружили в ростках пажитника, который используется для приготовления многих блюд индийской кухни в качестве приправы. Эпидемиологическое исследование показало, что у тех, кто употреблял этот натуральный продукт, многократно повышался риск кровавого поноса. Мы видим, что органические продукты в данной истории оказались, мягко говоря, небезопасными.

У этого инцидента были достаточно серьезные экономические последствия. Изначально немцы ошибочно подозревали, что источником инфекции являются огурцы, импортированные из Испании, и лишь эти подозрения, впоследствии оказавшиеся ложными, обошлись испанским экспортерам, согласно заявлению президента Испанской федерации экспорта фруктов и овощей, в 200 миллионов долларов в неделю. Позже Испания даже отказалась от компенсации в 150 миллионов евро, предложенной Еврокомиссией, заявив, что такая компенсация слишком мала. Отреагировала на эту историю и Россия, которая с июня по июль 2011 года запретила импорт свежих овощей из Европейского Союза.

Анализ ДНК патогенного штамма кишечной палочки показал, что у этой бактерии есть два гена, делающих ее опасной для человека. Благодаря одному гену кишечная палочка вызывает длительный, но не смертельный понос. Другой ген кодирует так называемый токсин Шиги, который вызывает кровавый понос и гемолитико-уремический синдром,

характеризующийся болью в животе, рвотой, острой почечной недостаточностью, лихорадкой, а также сонливостью, судорогами и другими признаками повреждений нервной системы. Отравление токсином Шиги смертельно опасно для человека.

Оказывается, что некоторые штаммы кишечной палочки, производящие токсин Шиги, живут в коровах. Коровы, как правило, не чувствительны к токсину, но бактерии, несущие опасные гены, кодирующие токсин, оказываются в навозе. Эти гены могут перенестись в другие виды бактерий, в том числе заражающие людей. Такому переносу генов способствуют вирусы бактерий — бактериофаги. Навоз особенно часто используется на органических фермах в качестве натурального удобрения. Видимо, на органической ферме случилось смешение генов двух бактерий, и получился весьма неприятный для человека патогенный штамм.

Конечно же этот пример не доказывает, что органическая еда, созданная в рамках традиционного сельского хозяйства, опаснее обычной. Такая история могла случиться и на обычной ферме. Я лишь подчеркиваю, что «натуральное» не является синонимом «полезного» или «безопасного». Мы обращаем так много внимания на всякие странные вещи: содержит ли продукт ГМО, красители и консерванты, натурален ли он, — но при этом забываем о самом главном. Можем ли мы отравиться? От ГМО не умер никто, а от пищевых инфекций умирают тысячи людей в развитых странах. Причем предотвратить заражение в большинстве случаев можно, соблюдая банальные правила гигиены и санитарии, правильно готовя пищу, тщательно промывая фрукты и овощи. Увы, СМИ не спешат пропагандировать полезные идеи, предпочитая просветительским наставлениям надуманные ужастики о «вреде ГМО».

Производители «органических продуктов» хвастаются тем, что при выращивании продуктов питания предпочтение отдается традиционным удобрениям, которые противопоставляются вредным «химическим» удобрениям. Забавно, что маркировать свои продукты этикеткой «получено с использованием навоза» такие производители не спешат. Навоз, в отличие от химических удобрений, по определению богат различными микроорганизмами, а значит, растения, выращенные методами органического земледелия, могут тоже отличаться разнообразием микроорганизмов.

В 2010 году в журнале *Food Microbiology* был опубликован сравнительный анализ микробного состава на поверхности салата, который произрастает на обычных и органических фермах в Испании^[59]. Оказалось,

что по разнообразию и количеству микроорганизмов салат с органических ферм отличается от салата с обычных ферм: в среднем в нем больше энтеробактерий (группа, в которую попадают кишечная палочка, сальмонелла, шигелла и даже чумная палочка *Yersinia pestis*), псевдомонад и некоторых других бактерий. В еще одной работе, опубликованной в *Canadian Journal of Microbiology*, было показано повышенное разнообразие микробов в листьях базилика, выращенного органическими методами^[60]. Авторы обращают внимание на то, что листья базилика часто употребляются сырыми, без мытья и готовки, чтобы не помять хрупкое растение, а значит, могут нести риск пищевых отравлений.

Согласитесь, из этого могла бы получиться отличная страшилка. Представьте заголовок в какой-нибудь популярной желтой газете: «Ученые обнаружили в органических продуктах родственницу чумной палочки!» В статье можно привести правдивые и одновременно наводящие панику и вводящие в заблуждение утверждения: «Как высокое разнообразие микробов в органических продуктах питания скажется на здоровье потребителя, до конца не изучено, и это нужно проверить на нескольких поколениях!» Но попробуем сохранить объективность.

Во-первых, если растения мыть, различия в составе микрофлоры вы, скорее всего, уже не обнаружите. В упомянутых исследованиях специально сравнивали немывые растения. Во-вторых, кто сказал, что повышенное разнообразие микробов — это обязательно плохо? Есть продукты, качество которых улучшается определенными микроорганизмами: например, качество вина зависит от используемых одноклеточных грибов — дрожжей, перерабатывающих сахар в алкоголь, а кефир получают из молока при помощи молочнокислых и уксуснокислых бактерий и все тех же дрожжей. Значит, с каждым продуктом нужно разбираться отдельно. Что касается энтеробактерий, среди них хватает вполне безобидных представителей, а саму чумную палочку никто конечно же на исследованных фермах не находил. Стоит ли употреблять органические продукты — личное дело каждого, но если вы думаете, что они полезнее исключительно в силу своей натуральности и потому за них стоит платить вдвое, а то и втрое больше, то, увы, вас ввели в заблуждение.

Иллюстрации натуралистической ошибки не ограничиваются опасностью натуральных пищевых патогенов. Натуральная бледная поганка содержит более десятка различных натуральных ядовитых соединений, среди которых наиболее опасным считается альфа-аманитин, приводящий к массовой гибели клеток^[61]. Смерть при отравлении бледной

поганкой часто бывает долгой и мучительной. При этом постепенно отключаются почки, печень, легкие. Тем немногим, кому все-таки удастся выжить после употребления данного гриба, обычно приходится делать пересадку жизненно важных органов.

Натуральная рыба фугу ядовита, если не приготовить ее особым способом. При готовке из нее вынимают все внутренности, а мясо тщательно промывают, но не стоит пробовать сделать это дома: одной маленькой рыбы фугу, которая умещается на ладони, достаточно, чтобы отравить несколько человек. Японские повара, желающие готовить эту рыбу, должны пройти экзамен, в том числе съесть собственноручно приготовленное блюдо из фугу, а в древности повар, по ошибке отравивший клиента, должен был совершить ритуальное самоубийство.

Кожа золотой ядовитой лягушки покрыта натуральным нейротоксином (ядом, поражающим нервную систему), который называется батрахотоксин. Смертельная доза этого яда составляет лишь около 1–2 микрограммов на килограмм массы тела. Этот токсин предотвращает передачу импульсов по нервным волокнам, парализуя мускулатуру организма. Кроме того, он нарушает работу сердца, в конечном итоге приводя к его остановке.

Самая ядовитая змея — жестокая змея (пустынный тайпан). Взрослая особь имеет достаточно яда, чтобы убить сотню человек или 250 тысяч мышей. Яд этой змеи примерно в 180 раз сильнее яда кобры и содержит сразу несколько разных нейротоксинов, а также гемотоксины, разрушающие клетки крови, миотоксины, нарушающие работу мышц, и массу других ядов. Змеиный яд, конечно, тоже натурален.

После похода на природу, куда-нибудь в лес, особенно в Сибири, проверьте, не прицепился ли к вам клещ. Эти кровососущие существа могут поджидать вас, сидя на дереве или на высокой травинке. Некоторые из них распространяют вирус клещевого энцефалита, некоторые — бактерии рода *Borrelia*, возбудителей боррелиоза (болезни Лайма). Все это — совершенно натуральные заболевания, поражающие центральную нервную систему, которые в ряде случаев приводят к смерти.

Механизмы защиты от врагов отличаются у растений и животных. Если животные могут попробовать убежать или защититься с помощью рогов или клыков, то растения такой возможности не имеют. Поэтому они специализируются на других приспособлениях — на колючках, а также химическом и биологическом оружии. Самая обычная картошка или соя может содержать вещества, нарушающие работу (ингибиторы) трипсина — важного пищеварительного фермента. Трипсин производится поджелудочной железой и попадает в кишечник, где он расщепляет белки,

поэтому его ингибиторы нарушают переваривание пищи^[62].

Долгое время среди органических фермеров пользовался популярностью ротенон — сложное органическое соединение, которое можно получать из корней некоторых растений семейства бобовых. Ротенон — натуральный пестицид, чрезвычайно ядовитый для насекомых и рыб. Оказалось, что ротенон индуцирует болезнь Паркинсона у млекопитающих, разрушая нервные клетки^[63–65]. Кроме того, это вещество токсично для клеток плазмы крови человека^[66], причем бывали случаи, когда в продуктах содержание ротенона превышало предельно допустимые значения^[67]. Сейчас многие страны начали отказываться от этого натурального пестицида.

В действительности по весу более 99% пестицидов, употребляемых нами в пищу, имеют абсолютно натуральное происхождение — производятся растениями для защиты от вредителей в естественной среде обитания^[68]. Некоторые из этих пестицидов безопасны в небольших количествах (и даже используются в кулинарии), другие — сильно ядовиты. Алкалоид капсаицин, придающий перцу остроту, — эффективный инсектицид. В листьях, плодах, стеблях и клубнях картофеля и других пасленовых часто содержится соланин и другие токсичные алкалоиды^[69].

Соланин вызывает разложение эритроцитов, тошноту, головную боль, понос, повышение температуры, а в тяжелых случаях судороги, делирий (помраченное сознание) и кому. К счастью, человечество освоило искусственные методы, позволяющие сделать картофель безопасным, — термическую обработку. Любопытно, что содержание соланина в картофеле зависит от условий выращивания и хранения, причем последние факторы нередко играют большую роль, чем гены растения. Например, если клубни картофеля оставить на солнечном свете, они зеленеют и в них накапливается больше соланина, то есть один и тот же сорт картофеля может оказывать разное воздействие на организм.

В 1968 году методами классической селекции была выведена картошка «Ленапе» (*Lenape*)^[70], но спустя пару лет после успешного выхода этого сорта на рынок оказалось, что в нем сильно повышено содержание соланина^[71], поэтому его коммерческое выращивание прекратили. В конце XX века история повторилась со шведским сортом «Магнум Бонум» (*Magnum Bonum*)^[72]. При создании гибридов двух разных сортов картофеля непредсказуемым образом может меняться не только количество алкалоидов, но и их состав. Могут появляться и совсем новые алкалоиды^[73]. Это лишь несколько примеров возможных негативных

последствий обычной селекции, в результате которой получают продукты, считающиеся «натуральными» и (ошибочно) безопасными.

Некоторые полагают, что природа «мудра» и не терпит вмешательства, однако именно эта «мудрость» породила описанные выше угрозы для человеческой жизни и нежелательные изменения растительных геномов. У природы нет никакого «плана», который мы могли бы нарушить. Порой (и временами заслуженно) она хочет нас убить, а мы защищаемся как умеем — с помощью интеллекта, технологий и изобретений. Жители глухих африканских деревень на своем горьком опыте знают, насколько «хорошо» людям живется в условиях, приближенных к естественной среде обитания человека: рядом с натуральным малярийным комаром, вирусом Эбола и ВИЧ. Интеллект — наша главная адаптация к меняющимся и нередко враждебным условиям окружающей среды. Интеллект позволяет нам производить средства защиты от вредных микроорганизмов: так, искусственная вакцина от оспы спасала нас от оспы натуральной. Интеллект позволяет нам производить растения более высокого качества. Благодаря достижениям научно-технического прогресса, которые многие так пренебрежительно характеризуют термином «искусственное», продолжительность жизни человека выросла в развитых странах с тридцати до семидесяти — восьмидесяти лет.

Сам термин «натуральность» мы используем неправильно. Человек и его творения как бы противопоставляются природе, хотя человек тоже является ее частью, продуктом биологической эволюции. Почему продукты, произведенные человеком, не натуральны, а продукты, произведенные пчелами и более нигде в природе не встречающиеся, например мед, — натуральны? Почему, когда люди занимаются генной инженерией — это плохо, но когда ею занимаются бактерии, живущие в почве и переносящие свои гены в растения, или вирусы, встраивающие свои генетические последовательности в геномы всевозможных живых организмов, — это считается естественным и безопасным?

Современных «натуральных» продуктов не существовало бы, если бы человек не вмешивался в эволюционные процессы и не направлял их. Кукуруза, капуста, арбуз, дыня — все это результаты селекции, искусственного отбора, который на протяжении многих поколений менял растения и их наследственную информацию, чтобы те могли стать растениями культурными. На самом деле генетически модифицированные организмы — такие же натуральные, как селекционные сорта растений. Это не повод считать их абсолютно безопасными, ведь и натуральное может представлять угрозу для здоровья, но это повод относиться к ним так

же, как к обычным организмам, без двойных стандартов. Почему ГМО натуральны, станет понятно по мере ознакомления с основами работы генетического аппарата клеток в последующих главах книги.

Глава 5

Грамматика жизни. ДНК, гены, геномы

В основе передачи наследственной информации у любых живых организмов, будь то люди, животные, растения, грибы или бактерии, лежит двухцепочечная молекула ДНК^[74]. Каждая из двух цепей — полимер, состоящий из четырех типов мономеров, нуклеотидов аденина (А), тимина (Т), цитозина (С) и гуанина (G). Например, вот короткая последовательность одной цепочки ДНК из семи нуклеотидов: GATTACA (это также название известного фантастического фильма). Напротив нуклеотида А одной цепи во второй цепи молекулы ДНК всегда стоит Т, а напротив G — всегда С. Это свойство называется комплементарностью и помогает молекуле ДНК размножаться в ходе процесса, который называется репликация.

Во время репликации двойная спираль расплетается на две одинарные цепи, и к каждой из них достраивается зеркальная, комплементарная копия, нуклеотид за нуклеотидом (А напротив Т, G напротив С и так далее). В результате мы получаем две одинаковые двухцепочечные молекулы, которые при клеточном делении разойдутся к разным полюсам клетки и достанутся двум ее потомкам. Процесс построения осуществляет фермент ДНК-полимераза, названный так потому, что он берет одиночные нуклеотиды (мономеры) и создает из них нить (полимер).

Структура молекулы ДНК была открыта в 1953 году молекулярными биологами Фрэнсисом Криком и Джеймсом Уотсоном. В начале того же года американский химик и впоследствии лауреат двух Нобелевских премий Лайнус Полинг предложил неправильную структуру молекулы ДНК с тремя спиралями^[75], то есть до Уотсона и Крика структура молекулы ДНК не была очевидной даже для выдающихся ученых. Тем интереснее, что советский ученый Николай Кольцов из самых общих соображений предположил, что наследственная информация должна храниться в виде огромной молекулы, сделанной из двух зеркальных цепей, еще в 1927 году!

Совокупность молекул ДНК какого-нибудь организма называется геномом. У бактерий и архей, образующих группу прокариот — организмов, клетки которых не содержат ядра, — геном обычно представлен одной двухцепочечной молекулой ДНК, замкнутой в кольцо.

Иногда у прокариот есть еще несколько дополнительных кольцевых молекул ДНК меньшего размера — плазмид. У эукариот, организмов с клеточными ядрами, к которым принадлежат растения, грибы и животные, а также некоторые одноклеточные простейшие, геном обычно больше, чем у бактерий, и представлен несколькими линейными молекулами ДНК — хромосомами.



В качестве примера рассмотрим геном человека. В его состав входят 22 неполовые хромосомы и половые хромосомы X и Y. В большинстве наших клеток неполовые хромосомы присутствуют в двух копиях — одна достается нам от мамы, а другая от папы, то есть всего хромосом 46. У мужчин присутствует по одной копии половых хромосом — X и Y а у женщин две X-хромосомы. У человека изменение количества хромосом, как правило, либо несовместимо с жизнью (в большинстве случаев), либо приводит к отклонениям вроде синдрома Дауна (когда у человека три 21-х хромосомы). Чего бы там ни говорил один отечественный министр культуры, у народа России (к счастью) лишней хромосомы нет.

Кроме того, отдельный геном имеется у митохондрий — особых структур внутри наших клеток, у которых есть собственная оболочка (мембрана). Митохондрии как будто маленькие отдельные организмы, которые способны размножаться внутри клеток и имеют ряд важных функций, например производство молекул, используемых в качестве источника энергии во многих клеточных процессах.

Одинарный набор хромосом человека насчитывает примерно три миллиарда нуклеотидов, «букв» — это размер его генома. Двойной набор хромосом — это примерно шесть миллиардов нуклеотидов. Если их сшить вместе и вытянуть в нить, получится молекула длиной примерно два метра, которая тем не менее столь тонка и так плотно упакована, что помещается в клеточном ядре, размер которого всего несколько микрометров (один микрометр — это одна миллионная метра).

Наиболее изученный тип функциональных последовательностей ДНК — гены, кодирующие белки. С таких генов считывается молекула матричной РНК (мРНК) в ходе процесса, который называется транскрипция, что переводится как «переписывание». РНК, как и ДНК, состоит из четырех типов мономеров, но вместо нуклеотидов тимина (Т) в состав РНК входят нуклеотиды урацила (U). Молекула мРНК — одноцепочечная, комплементарная той цепи молекулы ДНК, с которой она «переписана». Она играет роль инструкции для синтеза какого-нибудь белка (протеина). Белки, в свою очередь, могут выполнять очень разные функции: «сшивать» клетки вместе, чтобы те образовывали ткани, осуществлять всевозможные химические превращения, регулировать работу генов и так далее.



Представьте, что у вас есть кулинарная книга (геном), которая содержит множество рецептов (генов). Вы можете сделать ксерокопии отдельных рецептов и разослать их поварам. Книга у вас одна, а копий рецептов и поваров много. Такие рецепты в данной аналогии — РНК. Ну а белки — продукт деятельности поваров: различные блюда. В клетках роль поваров выполняют структуры, называемые рибосомами, —

молекулярные фабрики для синтеза белков. Процесс синтеза белков называется трансляцией («переводом»).

Белки, как и молекулы ДНК и РНК, являются полимерами, только белки состоят не из нуклеотидов, а из аминокислот. Последовательность аминокислот белка определяется последовательностью кодонов — троек нуклеотидов молекулы РНК, а правило соответствия кодонов аминокислотам называется генетическим кодом. Например, у большинства живых организмов кодон GCC кодирует аминокислоту аланин, а кодон AUG — метионин. Последовательность нуклеотидов AUGGCCGCC кодирует последовательность из трех аминокислот: метионин, за которым следуют два аланина.

Три нуклеотида в кодоне и четыре разные буквы генетического алфавита позволяют создать 4^3 , или 64, разных кодонов, то есть с их помощью можно закодировать 64 аминокислоты. Но в стандартном генетическом коде присутствует всего 20 аминокислот, то есть одна и та же аминокислота кодируется сразу несколькими различными кодонами. Это свойство генетического кода называется вырожденностью. Стоп-кодона, командующих рибосоме остановить синтез белка, в стандартном генетическом коде тоже несколько, а точнее три: UGA, UAG, UAA. Слева приведена схема стандартного генетического кода. В круге первом расположены 4 возможные первые буквы кодона (A, C, U, G). Напротив каждой большой буквы расположены 4 буквы поменьше — вторые буквы кодона. В следующем круге расположены третьи буквы кодона. В четвертом круге напротив группы кодонов показана аминокислота, которую они кодируют.

Иногда в СМИ можно услышать не совсем корректное выражение «генетический код мутировал». На самом деле мутации происходят не в генетическом коде, а в молекулах ДНК, в геноме, в результате чего меняются нуклеотидные последовательности. Мутации можно сравнить с заменой буквы в отдельном слове. Например, фраза «Маша ехала на мотоцикле» превращается во фразу «Саша ехала на мотоцикле», если одна буква М «мутировала» в букву С. Изменение генетического кода намного серьезнее — это как изменение алфавита. Представим, что во всем тексте буквы М внезапно превратились в буквы К. Теперь у нас «Каша ехала на мотоцикле». Понятно, что такие изменения приводят к значительным последствиям и делают практически любой достаточно длинный текст бессмысленным. Поэтому изменения генетического кода происходят крайне редко. Но происходят!

Небольшое отклонение от стандартного генетического кода есть у

некоторых инфузорий. Один или даже два стоп-кодона стандартного генетического кода могут кодировать у этих одноклеточных организмов аминокислоту глутамин^{[76][77]}. В случае некоторых организмов можно сделать небольшое искусственное изменение генетического кода. Например, ученым удалось взять кишечную палочку и сделать так, чтобы один из ее трех стоп-кодонов начал кодировать аминокислоту^[78]. Ну а в природе еще одним любопытным исключением является генетический код митохондрий, отличающийся от стандартного кода сразу несколькими кодонами. Если не учитывать митохондрии, у большинства организмов генетический код один и тот же: у человека он такой же, как у червяка, утконоса или огурца, или даже у кишечной палочки. А вот геномы у этих организмов различаются очень сильно. Тот же алфавит, но другой текст.

Но что стоит за генетическим кодом? Почему напротив того или иного кодона ставится определенная аминокислота? Аминокислоты доставляются в рибосому молекулами, которые называются транспортными РНК. К одной части транспортной РНК прикреплена аминокислота, а другая ее часть содержит нуклеотиды, комплементарные кодону, который кодирует аминокислоту. Кодоны различаются, поэтому и транспортные РНК бывают разными.

Теоретически мы могли бы поменять одновременно и генетический код, и кодоны в генах, кодирующих белки, причем сделать это таким образом, чтобы все белки остались прежними. Насколько мы можем судить, это не имело бы значительных последствий для организма: генетический код не обязан быть таким, какой он есть. Совершенно разные организмы имеют одинаковый генетический код потому, что все живое произошло от общего предка, у которого генетический код был таким же, как у нас с вами.

Только представьте: в течение нескольких миллиардов лет на нашей планете одноклеточные организмы эволюционировали в многоклеточные формы жизни, которые смогли выйти на сушу, появился и вымер тираннозавр, а вместе с ним масса других гигантских рептилий, возникли приматы, в том числе и предки современного человека. С тех пор успела возникнуть и развалиться Римская империя, мы прошли через темные века Средневековья в эпоху Просвещения, создали двигатель внутреннего сгорания, самолеты, освоили ядерную энергетику, изобрели компьютеры и даже отправили человека на Луну. Все это время происходили колоссальные изменения в геномах живых организмов, но генетический код всех этих организмов оставался неизменным, постоянным,

неразрушимым.

Незыблемость генетического кода очень удобна для генных инженеров. Допустим, мы хотим, чтобы бактерия синтезировала какой-нибудь растительный белок. Берем соответствующий ген из растения, переносим в кольцевую молекулу ДНК — плазмиду, а ее внедряем в клетку бактерии. В большинстве случаев бактерия будет производить белок идентичный тому, что производится в растении. Если бы генетический код у растений и бактерий отличался, мы бы получили какой-то другой белок, с другим набором аминокислот и другими свойствами или вовсе полную ерунду. В таких условиях генная инженерия была бы гораздо более трудным занятием.

Когда был прочитан геном маленького круглого червя *Caenorhabditis elegans*, то есть когда была установлена последовательность нуклеотидов его молекул ДНК, оказалось, что у него около 20 тысяч генов^[79]. Геном человека тогда еще не был прочитан, и количество генов в нем оставалось под вопросом. Ученые даже устраивали тотализаторы, в ходе которых пытались угадать, сколько генов будет обнаружено. Назывались цифры вплоть до сотен тысяч, но верхней границей было значение 3 миллиона — примерно столько генов позволял хранить в себе размер нашего генома в три миллиарда нуклеотидов (при среднем размере гена около тысячи нуклеотидов).

Идея тотализатора по поводу числа человеческих генов пришла в голову доктору Эвану Бирни в баре при лаборатории в Колд-Спринг-Харбор незадолго до завершения проекта «Геном человека». Победу присудили трем ученым. Пол Дир из Британского совета по медицинским исследованиям поставил на дату своего рождения (27.04.1962-27462), Ли Роуэн из Института системной биологии в Сиэтле поставила на 25947, а Оливер Джейлон из французской компании *Genoscope* поставил на 26500. Когда доктора Дира спросили, как ему удалось предсказать число генов человека, он ответил: «Дело было в баре, глубокой ночью. Наблюдая за поведением пьющих людей, я подумал, что оно мало отличается от поведения мух-дрозофил, у которых 13500 генов, а потому мне показалось, что удвоенного числа мушиных генов людям вполне достаточно».

Позже оказалось, что некоторые предполагаемые гены человека на самом деле не работают (являются псевдогенами), и сейчас считается, что у человека 20–25 тысяч функциональных генов^[80]. Довольно обидный факт для «венца творения». Особенно если учесть, что полно организмов как с большим по размеру геномом, так и с большим числом генов. В первом

случае примером послужит двоякодышащая рыба *Protopterus aethiopicus*, чей геном в 40 раз больше человеческого^[81], а во втором — рис *Oryza sativa*, у которого более 30 тысяч генов^[82]. Возможно, венцом творения правильнее называть *Trichomonas vaginalis* — одноклеточного возбудителя трихомониаза, распространенного заболевания, передающегося половым путем. По современным оценкам, *Trichomonas vaginalis* имеет около 60 тысяч генов^[83].

Некоторые биологи составили достаточно правильное и обоснованное представление о количестве генов у человека задолго до того, как был прочитан его геном. Еще в 1972 году эволюционный биолог Сусуму Оно писал в своей статье «Столько мусорной ДНК в нашем геноме»^[84], что у нас должно быть около 30 тысяч генов. Эту феноменально близкую к правде цифру Оно получил сорок лет назад из соображений о том, как часто происходят вредные мутации — изменения ДНК, негативно сказывающиеся на потомстве у людей, мышей и других организмов. Если бы у нас было 3 миллиона важных генов, то многие из них неизбежно портились бы в каждом поколении. А вот 30 тысяч, согласно расчетам Оно, мы могли бы содержать в нашем геноме без серьезных рисков. Но из этого следовало, что большая часть генома человека не несет жизненно важных функций или попросту является «мусором». Мутации в таких участках безвредны. В пользу принципиального существования мусора в ДНК можно добавить такой не совсем корректный, но интуитивно понятный аргумент: если бы каждый нуклеотид в любом геноме был функционален, то зачем луку геном в пять раз больший, чем наш с вами?

С появлением новых данных — полных геномов человека и других животных — ситуация прояснилась. Если взять геномы человека, шимпанзе, мыши, утконоса и так далее, окажется, что какие-то участки последовательностей нуклеотидов даже у сравнительно далеких видов очень похожи — например, гены, необходимые для синтеза белков, входящих в состав рибосом. Это понятно: рибосомы возникли очень давно, у них были миллиарды лет, чтобы в процессе эволюции достигнуть такого совершенства, что их практически невозможно улучшить или изменить, не испортив один из важнейших клеточных процессов — синтез белков, за который они отвечают.

Мутации происходят в любых участках генома, поэтому хорошим критерием функциональности участка ДНК является то, что возникающие в нем мутации не закрепляются: носители новых генетических вариантов вымирают, не оставляя потомства, устраняются естественным отбором.

Другие участки геномов имеют значительные расхождения между видами и даже внутри видов. Значит, мутации в этих участках, скорее всего, безвредны, то есть их функциональная роль как минимум невелика или не зависит от конкретной последовательности нуклеотидов. Например, если последовательность нужна только для физического разделения в пространстве двух участков ДНК. Это знание используется в современной медицинской генетике, когда ученые пытаются понять, какие изменения в ДНК человека приводят к тому или иному наследственному заболеванию^[85]: наиболее подозрительными являются мутации в эволюционно неизменных участках ДНК.

В ряде современных работ оценили долю участков ДНК человека, мутации в которых вредны, и оказалось, что они составляют лишь около 6,5-10% генома человека^{[86][87]}, что снова совпало с предсказаниями Оно! В далеком 1972 году он из теоретических соображений называл цифру в 6%! У нас большой геном, но, по-видимому, в нем действительно довольно много лишнего. Важен не только размер генома, но и умение им пользоваться.

Еще один актуальный вопрос: насколько последовательности ДНК различаются между живыми организмами? Насколько похожи гены человека и шимпанзе? Гены человека и банана? Степень сходства (доля совпадающих нуклеотидов) будет варьировать в зависимости от выбранного участка ДНК. Ниже показаны сравнения (нуклеотидные выравнивания) генов, кодирующих белок гистон H₁ человека и шимпанзе, а также человека и банана (звездочками помечены совпадающие нуклеотиды; знаками «—» — отсутствующие). Гистоны — это белки, на которые «наматывается» ДНК, чтобы компактно упаковаться в ядре. Это очень древние белки, возникшие на заре эволюции, необходимые для жизни всем эукариотам. Поэтому степень сходства между организмами по генам этого белка выше среднего — мутации в этих генах чаще всего вредны.

Человек	ATGTCGCGAGACTGCGCCTGCCGCGCCCGCTGCTCCGGCCCCCTGCCGAGAAGACTCCCGTGT
Шимпанзе	ATGTCGCGAGACTGCGCCTGCCGCGCCCGCTGCTCCGGCCCCCTGCCGAGAAGACTCCCGTGT *****
Человек	AAGAAGAAGGCCCGCAAGTCTGCAGGTGCGGCCAAGCGCAAAGCGTCTGGGCCCCCGGTG
Шимпанзе	AAGAAGAAGGCCCGCAAGTCTGCAGGTGCGGCCAAGCGCAAAGCGTCTGGGCCCCCGGTG *****
Человек	TCCGAGCTCATTACTAAAGCTGTTGCCGCTCCAAGGAGCGCAGCGCGTATCTTTGGCC
Шимпанзе	TCCGAGCTCATTACTAAAGCTGTTGCCGCTCCAAGGAGCGCAGCGCGTATCTTTGGCC *****
Человек	GCTCTCAAGAAAGCGCTGGCAGCCGCTGGCTATGACGTGGAGAAAAACAACAGCCGCAATC
Шимпанзе	GCTCTCAAGAAAGCGCTGGCAGCCGCTGGCTATGACGTGGAGAAAGAAACAACAGCCGCAATC *****
Человек	AAGCTGGGTCTCAAGAGCCTGGTGAGCAAGGGCACCTGGTGCAAGCAAGGGCACCGGC
Шимпанзе	AAGCTGGGTCTCAAGAGCCTGGTGAGCAAGGGCACCTGGTGCAAGCAAGGGCACCGGC *****
Человек	GCGTCGGGTTCCTTCAAACCTCAACAAGAAGCGGCCCTCTGGGGAAGCCAAGCCTAAGGCT
Шимпанзе	GCGTCGGGTTCCTTCAAACCTCAACAAGAAGCGGCCCTCTGGGGAAGCCAAGCCTAAGGCT *****
Человек	AAAAAGGCAGGCGCGGCCAAGGCCAAGAAGCCAGCAGGAGCGGCGAAGAACCCCAAGAG
Шимпанзе	AAAAAGGCAGGCGCGGCCAAGGCCAAGAAGCCAGCAGGAGCGGCGAAGAACCCCAAGAG *****
Человек	GCGACGGGGGCGGCCACCCCTAAGAAGAGCGCCCAAGAGACCCCAAGAAGGCGAAGAAG
Шимпанзе	GCGACGGGGGCGGCCACCCCTAAGAAGAGCGCCCAAGAGACCCCAAGAAGGCGAAGAAG *****
Человек	CCGGCTGCAGTGCTGGAGCCAAAAAGCGAAAGGCCGAAAAAGGCGAAGCAGCCAAAG
Шимпанзе	CCGGCTGCAGTGCTGGAGCCAAAAAGCGAAAGGCCGAAAAAGGCGAAGCAGCCAAAG *****
Человек	CCAAAAAGGCGCCCAAGAGCCAGCGAAGGCCAAAGCAGTTAAACCCAAAGCGCGCTAAA
Шимпанзе	CCAAAAAGGCGCCCAAGAGCCAGCGAAGGCCAAAGCAGTTAAACCCAAAGCGCGCTAAA *****
Человек	CCAAAGACCGCCCAAGCCCAAGGCAGCCAAAGCCAAAGAAGGCGGCAGCCAAAGAAAAGTAG
Шимпанзе	CCAAAGACCGCCCAAGCCCAAGGCAGCCAAAGCCAAAGAAGGCGGCAGCCAAAGAAAAGTAG *****
Человек	ATG---TCCGAGACTGCGCCTGCCGCGCCCGCTGCTCCGGCCCCCTGCCGAGAAGACTCCC
Банан	ATGGCGTCCGAGAG---GCCGGTGTGCGACTCCGCTCAGCGGGTGCCAAA---CCA *** ***** * * * * * * * * * * * * *
Человек	GTGAAGA---AGAAGGCCCGCAAGTCTGCAGGTGCGGCCAAGCGCAAAGCGTCTGC---
Банан	GCGAAGACGAAGAAGGC---GAAATCACCACA-GCGCCTAAAGCCAAGAAGCCTGCCGCG *
Человек	-GCCCGCGGTGT-CCGAGCTCATTACTAAAGCTGTTGCCGCTCCAAGGAGCGCAGCGGC
Банан	CACCTCCCTATGCTGAGATGATCAAGGAAGCATTTCGGTCTCTCAAGGAGAGGAGCGG- *

```

Человек GTATCTTTGGCCGCTCTCAAGAAAGCGCTGGCAGCCGCTGGCTATGACGTGGAGAAAAAC
Банан    --ATC---GA--GCCTGCACGCAATCG--GGAAGTT-----CAT--CGAGGACAAGCAC
          ***  *  **  * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Человек AACAGCCGCATCAAGCTGGGTCTCAAGAGCCTGGTGAGCAAGGGCACCCTGGTGACAGCC
Банан    AA--GGCACACCTCCC---GTC-CAACTTCC-----GCAAGATGGTCTCTCTCCAATC
          **  * * * * *  *  * * * * * * * * * * * * * * * *

Человек AAGGGCACCAGCGCG-GTCGGGTTCCTTCAAACCTCAACAAG---AAGGCGGCTCTGGGGA
Банан    AAGAGGCTCGCCGCTGCCGGG-----AAGCTCACCAGGTGAAGGGGTCCTACAAGCT
          ***  *  * * * * * * * * * * * * * * * * * * * * *

Человек ---AGCCAAGCCTAAGGCTAAAAAGGC-AGG---CGCGGCCAAGGCCAAGAAGCCAGCAGG
Банан    CTCAACCGTGTCCGCTCCGGTGAAGACCAGGTCCGCGGCCGCCCAAGAAGCCGGTCAAT
          *  * *  *  *  *  * * * * * * * * * * * * * * * *

Человек AGCGGCCGAAGAAGCCCAAG---AAGGCGACGGGGCGGCCACCCCAAGAAGAGCGCCAA
Банан    CGCTCCGGCCAAGCCCAAGTCTAAATCGAAGCCTGCCGTCTGTCGCCAAGCCCAAGCGGAA
          **  * *  * * * * * * *  * * * *  * * * * * * * * *

Человек GAAGACCCCAAGAAGGCGAAGAAGCCGCGC---TGCAGCTGCTGGAGCCAAAAAGCGA
Банан    GACGGCCGCTGTGAAGCCTAAGGTGGCGGCGAAGCGCAAGTCCC---CCGCGAAGCCGA
          **  * * *  * * * * * * *  * * * *  * * * *  * * * *

Человек A----AAGCC--CGAAAAAG---GCGAAAGCAGCCAAAGCCAAAAAGGCGCCCAAGAGCC
Банан    ATCTCAAGTCGGCGACACGGCCCGCAAAGGCCGCTG---CGAAGCATGCCCCCGGAGGG
          *  * * *  * * * *  *  * * * * * * * * * * * * * * *

Человек CAGCGAAGGC--CAAAGCAGTTAAACCCAAGGCGGCTAAACCAAGACCGCCCAAGCCAA
Банан    TGGCGGCGGCTTCAACGAAGTCCGG--CAACGCGAAGGCGCCGAAGGCGGTGAAGTC---
          ***  ***  * * * * * * *  * * * *  * * * * * * * * *

Человек GGCAGCCCAAGCCAAAGAAGGCGGCGCCCAAGAAA-----AAGTAG
Банан    GCGGTTCAAG-----AAACCGACCGCCAAGAAGGCGAAGAAGTAG
          ***  * * * *  * *  * * * * * * * * * * *

```

Можно заметить, что ген человека и ген шимпанзе почти идентичны: всего 5 отличий на 660 нуклеотидов! В среднем у человека с шимпанзе последовательности ДНК совпадают на 98,76%^[88] (чуть ниже, чем получилось для приведенного сравнения), а вот геномы двух людей совпадают примерно на 99,9%. Мы также видим, что ген гистона банана совпадает с геном человека лишь где-то на 50%. Для сравнения, если мы возьмем две совершенно случайные последовательности ДНК, между ними будет около 25% сходства. Шимпанзе ближе к человеку, чем к банану, не только по степени сходства генов, но и по набору генов в геноме. У банана будет много генов, которых нет у приматов (например, связанных с фотосинтезом), а у приматов будут гены, которых нет у растений (например, связанные с развитием нервной системы).

Полезно представлять, насколько маленьким может быть геном живого организма. Геном паразитической бактерии *Mycoplasma genitalium* составляет всего около 580 тысяч «букв» — это один из самых маленьких известных бактериальных геномов^[89]. Еще меньше бывают геномы вирусов. Вирусы не принято называть «живыми», ведь они не являются клетками и не могут самостоятельно размножаться. Вирусы — это паразитическая наследственная информация, использующая генетический аппарат клеток для синтеза своих белков, размножения и распространения.

Типичный геном вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) составляет 9749 нуклеотидов^[90]. Бывают и на удивление крупные вирусы с очень богатым генетическим материалом, например, геномы пандоравирусов могут достигать размера в 2,5 миллиона нуклеотидов^[91], а живут они в амебах — одноклеточных эукариотах. Также в амебах живет и другая группа крупных вирусов с милым названием мимивирусы, геномы которых достигают миллиона нуклеотидов, что для вирусов тоже очень много^[92].

ВИЧ — это ретровирус, но не подумайте, что это вирус шестидесятых (впервые вызываемый им синдром приобретенного иммунодефицита — СПИД — был диагностирован в 1981 году). Он называется ретровирусом потому, что его геном сделан не из ДНК, как у большинства вирусов и живых организмов, а из РНК. У ретровирусов есть белок «обратная транскриптаза», который умеет делать транскрипцию наоборот, то есть синтезирует ДНК, комплементарную молекуле РНК. С помощью этого белка ВИЧ создает ДНК-версию своего генома и встраивает ее в геном человеческой клетки. Дальше инфицированная клетка начинает сама производить вирусный генетический материал и его белки. Синтезированные компоненты собираются в новые вирусные частицы и выходят из клетки.

Генетические последовательности можно записывать в виде текста и работать с ними как с последовательностью букв. Так их удобно анализировать: исследовать распространенность тех или иных мутаций в популяции, изучать закономерности эволюции, находить определенные гены и так далее. Ниже приведена последовательность гена, который кодирует обратную транскриптазу ВИЧ.


```

CCCATTAGTCCTATTGAAACTGTACCAGTAAAATTAAAGCC
AGGAATGGATGGCCCCAAAAGTTAAACAATGGCCATTGACAG
AAGAAAAAATAAAAGCATTAGTAGAAATTTGTGCAGAACTG
GAAGAGGAAGGGAAAATTTCAAGAATTGGGCCTGAAAATCCA
TATAATACTCCAGTATTTGCCATAAAGAAAAAAGACAGTACT
AAATGGAGAAAATTAGTAGATTTTCAGAGAACTTAATAAGAG
AACTCAAGACTTCTGGGAAGTTCAATTAGGGATACCACATCC
TGCAGGGTTAAAAAAGAAAAAATCAGTAACAGTACTGGATGT
GGGTGATGCATATTTTTCAATTCCCTTAGATGAAGACTTCA
GGAAGTATACTGCATTTACCATACCTAGTACAAACAATGAGA
CACCAGGGACTAGATATCAGTACAATGTGCTTCCACAGGGAT
GGAAAGGATCACCAGCAATATTCCAAAGTAGCATGACAAAAA
TCTTAGAGCCTTTTAGAAAGCAAAATCCAGACATAGTTATCT
ATCAATACGTGGATGATTTGTATGTAGGATCTGACTTAGAAA
TAGGGCAGCATAGAACAAAAGTAGAGGAACAGACAAACATC
TGTGGAGGTGGGGATTTTACACACCAGACAAAAAACATCAGA
AAGAACCTCCATTCCCTTTGGATGGGTATGAACTCCATCCT
GATAAATGGACAGTACAGCCTATAGTGCTGCCAGAAAAAGAC
AGCTGGACTGTCAATGACATACAGAAG

```

А вот аминокислотная последовательность обратной транскриптазы ВИЧ в стандартном однобуквенном коде.

```

PISPIETVPVKLKPGMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICAEL
EEEGKISRIGPENPYNTPVF AIKKKDKWKRLVDFRELNK
RTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKSVTVLDVGDAYFSIPLDED
FRKYTAFTIPSTNNETPGTRYQYNVLPQGWKGSPAIFQSSM
TKILEPFRKQNPDIVIYQYVDDLYVGSdleIGQHRTKVEEL
RQHLWRWGFYTPDKKHQKEPPFLWMGYELHPDKWTVQPIVL
PEKDSWTVNDIQK

```

Обратите внимание, что теперь мы должны использовать не 4 символа, а 20 — для обозначения аминокислот, а не нуклеотидов, и количество символов уменьшилось в три раза, ведь тройке нуклеотидов отвечает одна аминокислота. Мы досконально знаем, как устроен геном ВИЧ с точностью до нуклеотидов, а точнее, мы знаем последовательности геномов сотен разных его штаммов, причем все они выложены в свободный доступ. И вот странный факт: есть целое движение людей, отрицающих существование этого вируса!

Существуют методы, позволяющие установить последовательность нуклеотидов той или иной молекулы ДНК или РНК. В случае с молекулами РНК обычно сначала осуществляют обратную транскрипцию (с помощью обратной транскриптазы), чтобы получить молекулу ДНК, а уже саму молекулу ДНК «читают». Чтение генетических последовательностей

позволяет нам находить мутации или нуклеотидные замены — отличия между этими последовательностями. В случае с вирусами или бактериями это часто имеет прикладное значение и помогает установить, какие изменения генов привели к тому, что бактерия обрела устойчивость к антибиотикам, а вирус — способность обходить защиту нашей иммунной системы, большую вирулентность или способность заражать представителей другого вида, который раньше вирусом не заражался.

Полезно знать, почему вирусы птичьего и свиного гриппа внезапно стали заражать человека, а также почему безобидная кишечная палочка с органической фермы в Германии встала на тропу инфекционной войны и сделалась патогенной. Если мы хотим подобрать лекарство, которое будет действовать против многих штаммов вируса или бактерии, желательно, чтобы оно взаимодействовало с какой-нибудь неизменной частью важного для них белка. Есть и другие вопросы, ответы на которые получают с использованием анализа ДНК (подробный рассказ о нем последует в двенадцатой главе).

Еще один пример использования анализа ДНК можно продемонстрировать на все том же вирусе иммунодефицита человека. В 1992 году в журнале *Science* была опубликована статья, описывающая драматичную историю, которая развернулась в США^[93]. Семерым пациентам врача-стоматолога, больного СПИДом, поставили диагноз ВИЧ-инфекции. Причем пятеро из семи пациентов не имели очевидных факторов риска заражения: не занимались незащищенным сексом, не принимали внутривенно наркотики.

Учитывая, что через кабинет врача проходит довольно много людей, могло иметь место простое совпадение. Провели анализ генов, кодирующих вирусную оболочку ВИЧ из образцов пациентов, дантиста и группы людей из того же региона, зараженных ВИЧ, но не ходивших к данному стоматологу. Оказалось, что гены ВИЧ пяти из упомянутых пациентов очень похожи на гены ВИЧ врача, причем сходства было намного больше, чем с генами ВИЧ других людей.



Гены ВИЧ двух оставшихся пациентов сильно отличались от генов ВИЧ стоматолога, поэтому было заключено, что пять пациентов заразились в кабинете врача, а двое, скорее всего, где-то еще. ВИЧ мутирует так быстро, что, глядя на последовательности его генов у разных людей, заразившихся даже с небольшим интервалом времени, мы можем достоверно восстановить историю заражений. Примерно такой же

сравнительный генетический подход используется для установления отцовства и иных родственных связей между людьми или для установления родства между живыми организмами разных групп. В последнем случае на основании степени сходства генетических последовательностей организмов строятся филогенетические деревья (что-то вроде родословной). Такие деревья показывают, что ближайший современный родственник человека — шимпанзе, что летучие мыши и дельфины генетически ближе к хомячкам и коровам, чем к птицам и рыбам.

Наверное, во избежание паники и распространения кариеса стоит подчеркнуть, что риск заражения ВИЧ в кабинете стоматолога ничтожно мал и связан с нарушением правил гигиены и несоблюдением стерильности медицинского оборудования.

Вот еще одна история о необычном применении методов генетического анализа. Вши, живущие в волосах человека, имеют существенные отличия от вшей, живущих на его одежде, — как в поведении, так и в устройстве тела. Отличаются они и генетически. Понятно, что до появления вшей, приспособленных к жизни в человеческой одежде, должна была появиться сама эта одежда, то есть, изучая генетические отличия человеческих вшей, можно примерно оценить, как давно люди стали одеваться. Для этого нужно лишь знать, сколько мутаций накопилось с момента расхождения двух популяций вшей, сколько новых мутаций возникает в геноме вшей за одно поколение и как быстро происходит смена поколений. Учитывая эти данные, эволюционный биолог Мелисса Тоупс с коллегами пришли к выводу, что одежду наши предки начали носить около ста тысяч лет назад^[94].

Сегодня мы знаем, что мутации в генах приводят к генетическому разнообразию. У людей на геном в три миллиарда нуклеотидов приходится около трех миллионов отличий между парами хромосом, доставшимися от папы и мамы, — разных аллелей^[95]. Существование аллелей генов было предсказано задолго до открытия молекулы ДНК. Еще в середине XIX века чешский монах Грегор Мендель установил не только существование генов как дискретных единиц передачи наследственной информации, но и законы наследования этих генов, а также тот факт, что один и тот же ген может присутствовать в нескольких вариантах. Мендель пришел к этому выводу, изучив закономерности наследования признаков у гороха.

Горох бывает с красными цветками, а бывает с белыми. Горох способен самоопыляться. Если горох самоопыляется в течение нескольких поколений, можно вывести «чистые линии» гороха по признаку «окраска

цветков». Что такое чистая линия гороха? Это, например, такой горох с красными цветками, который при самоопылении всегда дает горох с красными цветками, то есть при скрещиваниях в рамках чистой линии признак сохраняется из поколения в поколение. Мендель обнаружил, что если скрестить чистые линии гороха с красными цветками и гороха с белыми цветками, то в первом гибридном поколении все потомки будут с красными цветками. Признак «красные цветки» Мендель назвал доминантным. Признак «белые цветки» был назван рецессивным.

Мендель выяснил, что если скрещивать особи гороха из первого гибридного поколения (все с красными цветами) друг с другом, то примерно $\frac{3}{4}$ их потомков унаследуют красные цветки, но $\frac{1}{4}$ унаследует белые. Это согласовывалось с наблюдением, что у внуков могут проявляться какие-то признаки их дедушек и бабушек, которые не проявлялись у родителей. В данном случае унаследованный признак белых цветков незаметно сохранялся в растениях гороха с красными цветками. Мендель исследовал более 29 тысяч особей гороха, и такая большая выборка позволила ему показать, что данное соотношение 3:1 доминантных признаков к рецессивным у «внуков» близко к математически точному. Это навело его на мысль, что в основе наследования генетической информации лежат некие дискретные невидимые невооруженным глазом сущности. Впоследствии эти сущности были изучены и названы генами.

Если бы Мендель изучал генетику людей и экспериментировал с чистыми линиями нашего вида (если бы это было возможно), он мог бы обнаружить много похожих эффектов, связанных с тем, что один вариант гена доминирует над другим. У людей зеленый цвет глаз, как правило, доминирует над голубым, а шестипалость над пятипалостью (просто мутация очень редкая). На самом деле это немного упрощенное представление, так как даже самые простые признаки редко определяются лишь одним геном. Но Менделю повезло — он выбрал очень удачную модель, максимально приближенную к идее «один ген — один признак».

Открытие молекулы ДНК и ее роли в передаче наследственной информации заслуживает отдельного упоминания. Молекула ДНК была открыта в 1869 году швейцарским биологом Иоганном Фридрихом Мишером. Мишер научился выделять это вещество и дал ему название «нуклеин», а также показал, что нуклеин обладает кислотными свойствами (ДНК — это дезоксирибонуклеиновая кислота). Примерно в это время возникли первые предположения, что молекула ДНК может быть связана с передачей наследственной информации, но никаких убедительных доказательств этому еще не было. ДНК была лишь одной из множества

молекул, которые удалось обнаружить в живых клетках.

В 1928 году английский генетик и врач Фредерик Гриффит провел знаменитые эксперименты, показавшие возможность передачи наследственной информации в пробирке^[96]. Гриффит использовал две разновидности бактерий пневмококков. Первая — патогенные пневмококки, которые вызывают смертельную инфекцию у мышей. Вторая — безобидные пневмококки. Гриффит показал, что убитые нагреванием патогенные пневмококки не вызывают инфекции, но если смешать мертвых патогенных пневмококков и живых непатогенных, то можно получить живых патогенных пневмококков. Очевидно, «патогенность» каким-то образом может передаваться от мертвых бактерий живым. Экстракт, содержащий мертвых патогенных пневмококков, сохранял какую-то сущность, некую молекулу, несущую наследуемый признак. Но ученых по-прежнему интересовал вопрос: что это за молекула?

К тому времени круг поиска сузился до трех типов молекул, которые в большом количестве присутствовали во всех живых организмах: ДНК, РНК и белки. В 1944 году американские биологи Освальд Эвери, Колин Маклеод и Маклин Маккарти провели простой и красивый эксперимент. В их распоряжении имелись ферменты, которые умели избирательно разрушать ДНК, РНК или белки. Были повторены опыты Гриффита с тем изменением, что экстракт мертвых патогенных пневмококков перед смешением с непатогенными живыми пневмококками обрабатывался одним из перечисленных типов ферментов. Оказалось, что, если обработать экстракт, полученный из мертвых патогенных пневмококков, ферментами, которые разрушают РНК или белки, передача наследственной информации все равно произойдет, и зараженная пневмококком мышка умрет. Но если разрушить ДНК, пневмококки остаются безобидными, мышка живет. Так было установлено, что «трансформирующим агентом» в эксперименте Гриффита являлась именно молекула ДНК^[97].

Уже эти опыты показали, что природа предусмотрела возможность обмена наследственной информацией между живыми организмами. Сегодня мы четко представляем, что бактерии могут активно усваивать фрагменты ДНК, которые остались от других существ^[98]. Насколько процессы изменения ДНК распространены в природе и каково разнообразие различных мутационных процессов, включая обмен участками ДНК между разными организмами, мы рассмотрим в следующей главе.

Глава 6

Мой дедушка был вишней. Генетическое разнообразие жизни, механизмы мутагенеза, эволюция и селекция, принцип предосторожности

Экологические катастрофы, естественный отбор, селекция, антибиотики и устойчивость к ним, иммунная система позвоночных и бактерий, мобильные генетические элементы, мутации и горизонтальный перенос генов, генетическое разнообразие на нашей планете и даже инопланетная раса зергов — все это имеет некоторую взаимосвязь, которая обретает смысл в свете эволюции.

Американский экономист Нассим Талеб, выступая против ГМО, аргументировал принцип предосторожности с позиции математической статистики^[99]. Талеб полагает, что распространение ГМО может привести к гибели всего человечества, да и вообще уничтожить существенную часть жизни на нашей планете в ходе экологической катастрофы, которая получила название экоцид. Аргумент Талеба заключается в том, что, даже если вероятность экоцида в результате внедрения отдельного ГМ сорта очень мала, последовательные многократные попытки создания ГМО могут этот риск значительно увеличить: рано или поздно мы создадим такой ГМО, который нас всех уничтожит.

Когда мы строим ядерный реактор, мы рискуем, ведь реактор теоретически может рвануть. Но не стоит рассматривать этот риск отдельно от опасностей, связанных с использованием альтернативных источников энергии. Почему бы не учесть негативные последствия от увеличения цен на электроэнергию или выбросов углекислого газа в атмосферу? Ведь отказ от ядерной энергетики в современных реалиях будет означать более интенсивное использование угля, нефти и газа. Когда человек осваивал огонь, он рисковал подпалить лес, в котором жил. Но где бы были мы сейчас, если бы наши предки отказались от использования огня? Учитывая все риски, рассмотрим ли мы опасность учета всех рисков? На эту тему есть отличная иллюстрация: металлический предупреждающий знак, на котором крупными буквами написано, что у знака острые края и поэтому

его лучше не трогать.

В приведенном примере опасность для здоровья создается самим существованием предупреждающего о ней знака. Так и утверждения об опасности ГМО создают угрозу, что под давлением общественного мнения, которое формируют не столько ученые, сколько журналисты и политики, мы откажемся от важнейших технологий. Весьма вероятно, что дети, страдающие от нехватки витамина А, которых можно было бы спасти, погибнут, если золотой рис не получит одобрения. Есть риск, что люди, страдающие от диабета, умрут, если мы перестанем производить инсулин с помощью генетически модифицированных микроорганизмов. А ведь развитие сценария экоцида Талеба прежде всего касается быстро размножающихся и меняющихся одноклеточных!

Тaleb упускает из виду биологическую сторону вопроса. Краеугольным камнем его аргументации является утверждение, что существуют принципиальные различия в рисках, связанных с использованием генной инженерии и селекции. Но кто сказал, что в природе не происходят те же самые процессы, которые используются при создании ГМО? И кто сказал, что продукты селекции или естественного отбора безопаснее продуктов генной инженерии?

Грандиозные экологические катастрофы случались в истории биосферы без участия человека. В результате появления фотосинтезирующих организмов несколько миллиардов лет назад произошли радикальные изменения в атмосфере Земли. Образовался кислород, страшный окислитель, к появлению которого многие формы жизни были не готовы. Но в итоге сформировались и вот уже миллиарды лет существуют организмы, использующие эффективный аэробный (кислородный) метаболизм вместо менее эффективного анаэробного. Содержание кислорода в воздухе с тех пор не оставалось постоянным. Сегодня кислород составляет 21% атмосферы Земли, но за последние 550 миллионов лет его содержание менялось в пределах от 15 до 30%^[100], и с этими колебаниями было связано появление и исчезновение гигантских насекомых, способных существовать только при высоких концентрациях кислорода.

Эксперименты в области генной инженерии производятся человеком в сравнительно небольшом объеме, в то время как природа порождает новых мутантов каждую секунду! Само существование жизни на нашей планете — один большой рискованный эксперимент, и генная инженерия к нему ничего принципиально нового не прибавляет. Давайте рассмотрим масштабы, в которых генетические изменения происходят в окружающей

среде.

Самой многочисленной и разнообразной группой живых организмов на Земле являются прокариоты, к которым относятся бактерии и археи. Считается, что на нашей планете обитает около 10^{30} прокариот. По некоторым оценкам, количество их видов может достигать миллиарда^[101], но даже по самым скромным подсчетам речь идет о десятках миллионов видов. Между тем есть основания полагать, что только в кишечнике одного человека живет более триллиона клеток, относящихся к более чем пятистам видам бактерий^[102].

Разнообразие эукариот тоже огромно. Существуют миллионы разных видов насекомых (и других членистоногих), 85 тысяч видов моллюсков, 64 тысячи описанных видов позвоночных, более 25 тысяч видов круглых червей, 20 тысяч видов плоских червей, 17 тысяч видов кольчатых червей — и это перечислены даже не все крупные группы животных. Число разных видов грибов оценивается в 1,5–5 миллионов, а число видов наземных растений в 300–315 тысяч. Трудно представить, чтобы все это биоразнообразие спаслось от Великого потопа в одном Ноевом ковчеге, даже если исключить подводных обитателей. Конечно, все эти порой очень непохожие друг на друга организмы возникли не на пустом месте, а в результате многочисленных последовательных изменений ДНК предковых видов. Эти изменения в ДНК происходят и сейчас, у нас на глазах.

Все организмы являются генетически модифицированными относительно своих предков. Это утверждение справедливо и для человека. Как уже упоминалось, между мной, вами и любым другим представителем вида *Homo sapiens*, за исключением однояйцовых близнецов, найдется около трех миллионов генетических отличий. Именно столько отличий было обнаружено, когда в 2007 году прочитали один из первых полных геномов отдельного человека, ученого Крейга Вентера^[95], и сравнили хромосомы, которые он унаследовал от мамы и папы. Три миллиона — это только число точечных одиночных отличий лишь в один нуклеотид, не считая различных хромосомных перестроек, вставок и делеций участков ДНК. Учитывая, что на Земле живут миллиарды людей, будет сложно указать такой участок генома, который не претерпел бы изменений хотя бы у одного живого человека (если не считать участков, мутации в которых несовместимы с жизнью).

Упомянутые миллионы отличий появились не сразу, а накапливались на протяжении длительного времени. У человека в каждом поколении возникают десятки новых мутаций^[103]. Ребенок не только получает некую

уникальную комбинацию генетических вариантов от родителей, но еще около пятидесяти совершенно новых генетических вариантов, которых ни у кого из родителей не было.

Мутации в ДНК человека и представителей других видов неизбежны по целому ряду причин. Во-первых, фермент ДНК-полимераза, копирующий наследственную информацию, не умеет работать без ошибок: время от времени в растущую цепочку ДНК встраиваются неправильные нуклеотиды. Существуют разные ДНК-полимеразы, отличающиеся своей точностью, но даже самые надежные из них ошибаются хотя бы раз при копировании миллиона нуклеотидов^[104]. Если бы не существовало никаких дополнительных механизмов устранения ошибок при синтезе ДНК, копирование столь крупного генома, как у человека, приводило бы к тысячам ошибок и возможность нашего существования была бы под вопросом.

К счастью, основные ДНК-полимеразы умеют отщеплять неправильно присоединенные нуклеотиды и исправлять собственные ошибки. Этот механизм тоже не абсолютно точный, но он снижает количество ошибок на порядок или, может быть, на два. Но сотни ошибок при каждом делении клеток — это все равно недопустимо много, особенно учитывая, как часто происходит деление. Для устранения нераспознанных ошибок существует система репарации — механизм, устраняющий неправильно спаренные нуклеотиды в двойной спирали молекулы ДНК.

Если в результате ошибки ДНК-полимеразы к растущей цепи молекулы ДНК был присоединен неправильный нуклеотид, возникает ситуация, когда стоящие друг напротив друга нуклеотиды в двойной спирали уже не являются комплементарными. Напротив А может стоять Г, а не Т, или напротив Г — Т, а не С. Это приводит к деформации молекулы ДНК. Специальные белки распознают подобные деформации и заменяют один из двух нуклеотидов таким образом, чтобы пара стала комплементарной (А напротив Т, Г напротив С). Разумеется, в этом процессе ферменты тоже могут ошибиться: оставить неправильный нуклеотид, а правильный заменить. В этом случае мутацию будет уже очень сложно устранить, ведь после такого исправления мы все равно получим комплементарную пару нуклеотидов. К счастью, система репарации умеет худо-бедно различать старую цепочку молекулы ДНК и вновь синтезированную и предпочитает сохранять старый вариант пары нуклеотидов. Но и этого недостаточно, чтобы полностью избежать мутаций.

Хорошая новость состоит в том, что для передачи по наследству

мутация должна произойти не в любой клетке, а в клетке зародышевой линии, то есть либо в половой клетке, либо в клетке, которая впоследствии станет половой (после делений). При этом половые клетки проходят тщательный отбор. Миллионы сперматозоидов пытаются слиться с яйцеклеткой, но лишь один в итоге станет донором наследственного материала будущего плода. Естественно, серьезные нарушения в ДНК сперматозоида помешают ему победить в условиях столь жесткой конкуренции. Яйцеклетка достанется наиболее приспособленному (хотя не всякий генетический вариант, полезный сперматозоиду, полезен взрослому человеку!).

Яйцеклетки тоже проходят через «сито» естественного отбора. К 18–22 неделям развития женского плода в яичнике еще не рожденной девочки образуется около 4–5 миллионов фолликулов, содержащих незрелые яйцеклетки. Их число впоследствии сокращается вплоть до 25 тысяч к моменту половой зрелости, но только около четырехсот из них когда-либо получают шанс стать оплодотворенными.

Есть еще один барьер, препятствующий накоплению мутаций в клетках многоклеточных организмов, — апоптоз, или запрограммированная клеточная смерть. Если в клетке накапливаются повреждения ДНК, она может уничтожить саму себя, как доблестный самурай. Это очень важный механизм, так как чрезмерное накопление ошибок в генах может привести к тому, что клетка станет раковой, начнет неограниченно делиться, а ее потомки образуют зачаток опухоли. Клетки в такой опухоли начнут эволюционировать: новые мутации, способствующие более быстрому делению, будут закрепляться, и в итоге маленькая опухоль может перерасти в тяжелый случай агрессивного и метастазирующего рака.

Когда-то одна такая клетка из раковой опухоли шейки матки пациентки по имени Генриетта Лакс (*Henrietta Lacks*) положила начало клеточной линии, которая называется *HeLa*. Эти клетки живут в лабораториях и используются для исследований. Они очень быстро делятся и не стареют, поэтому их называют бессмертными. С момента своего появления клетки *HeLa* успели заметно измениться, и теперь их хромосомный набор заметно отличается от человеческого. В связи с этим американский биолог Ли Ван Вален даже предложил выделить эти клетки в отдельный вид одноклеточных организмов, произошедших из многоклеточного — человека.

Более очевидный пример такого видообразования — появление раковых клеток, вызывающих лицевую опухоль тасманийского дьявола. Эта опухоль передается от одной особи к другой через укусы^[105].

Получается, раковая клетка настолько изменилась, что стала полноценным, независимым и опасным паразитом, перескакивающим с организма на организм. Аналогичный пример — трансмиссивная венерическая саркома собаки. Геном этих опухолевых клеток похож на геномы собачьих, но теперь это отдельный организм, размножающийся бесполом путем и передающийся от собаки к собаке через половой контакт^[106]. Чем не замечательные, хоть и ужасные примеры появления новых видов в процессе эволюции?

Мутации в природе могут возникать по ряду внешних причин, напрямую не связанных с копированием молекулы ДНК. Так, ультрафиолетовое излучение (УФ) может повреждать ДНК. Такое повреждение чаще всего выражается в появлении тиминовых димеров — когда два соседних нуклеотида Т сшиваются вместе. Это тоже приводит к деформации молекулы ДНК, что привлекает компоненты системы репарации. Есть ферменты, которые умеют химически исправлять такие димеры, однако в ряде случаев клеткам приходится прибегать к более универсальным методам исправления ошибок — вырезать дефектные и близлежащие к ним нуклеотиды поврежденной цепочки ДНК. Благодаря наличию второй (комплементарной) цепи ДНК у клетки есть возможность восстановить двойную спираль, но успешно исправляются далеко не все повреждения.

Пигмент меланин, придающий темный цвет коже, помогает организму защититься от вредного воздействия УФ. Поэтому среди жителей экваториальных стран преобладает темная кожа, а защитной реакцией на избыток солнечного света является загар — усиленная выработка меланина. Это очень важный защитный механизм, ведь ошибки в ДНК, вызванные УФ, могут приводить к меланоме — злокачественной раковой опухоли кожи. Учитывайте последнее, решая, стоит ли много загорать во время поездки на море или проявить умеренность.

Другой существенный источник повреждения ДНК — ионизирующее излучение. Оно может возникать в результате радиоактивного распада некоторых элементов, а также достигать наших клеток из космоса. Некоторые химические вещества, называемые мутагенами, тоже могут способствовать накоплению ошибок в ДНК. Вещества с подобным эффектом существуют, например, в табачном дыме: у курящих существенно увеличен риск рака легких. Это не значит, что все любители затянуться заболеют раком легких, но шанс получить его в течение жизни у них примерно в 10 раз выше, чем у некурящих (примерно 17% против 1% у

мужчин и 12% против 1% у женщин^[107]). Любопытно, что далеко не все противники ГМО спешат запрещать курение, вред которого доказан, а некоторые даже курят. Возможно, их утешает тот факт, что табак натурален?

Следующий важный источник не столько новых мутаций, сколько генетического разнообразия — рекомбинация. Каждая хромосома присутствует у нас в двух вариантах: одна от папы, другая — от мамы. Две такие хромосомы называются гомологичными — они содержат похожие гены. Каждому из наших потомков мы передадим только одну из таких гомологичных хромосом. В процессе формирования яйцеклеток или сперматозоидов внутри клеток происходит обмен генетической информацией между некоторыми участками гомологичных хромосом — это и есть рекомбинация.

Понять, для чего это нужно, нам поможет вымышленная популяция людей Икс (это не отсылка к комиксам «Марвел», а простое обозначение) с невымышленными генами. В этой популяции есть две категории людей. Некоторые люди кареглазые, другие — голубоглазые из-за мутации в гене *Herc2*, что ценится как признак красоты. Увы, в данной вымышленной популяции все голубоглазые страдают некоторым дефектом — у них также испорчен ген *IVD*, необходимый для утилизации аминокислоты лейцина. Эта мутация никак не влияет на цвет глаз, но негативно сказывается на здоровье и приводит к тому, что от человека пахнет потными ногами. Оба гена, *Herc2* и *IVD*, расположены на 15-й хромосоме. Так как хромосомы наследуются целиком, в популяции людей Икс признак голубых глаз и признак «пахнуть потными ногами» наследуются вместе — это сцепленное наследование, поэтому все голубоглазые среди людей Икс плохо пахнут.

Неужели у людей Икс нет шанса зачать здорового голубоглазого ребенка, от которого не будет пахнуть потными ногами? Вот тут на помощь и приходит рекомбинация гомологичных хромосом. Одному мальчику досталась 15-я хромосома от голубоглазого папы и 15-я хромосома от кареглазой мамы. Сам он оказался кареглазым и здоровым, потому что голубоглазость и плохой запах — признаки рецессивные и проявляются только при наличии двух одинаковых копий генов *Herc2* и *IVD* соответственно. Когда мальчик достиг половой зрелости, при образовании его сперматозоидов могла случиться рекомбинация, в ходе которой фрагмент 15-й хромосомы от отца с вариантом гена *Herc2*, нужным для голубых глаз, поменялся местами с фрагментом 15-й хромосомы от матери, содержащим обычный вариант этого гена. В итоге получилась новая комбинация аллелей на 15-й хромосоме — с нормальным геном *IVD* и

голубоглазым вариантом гена *Herc2*.

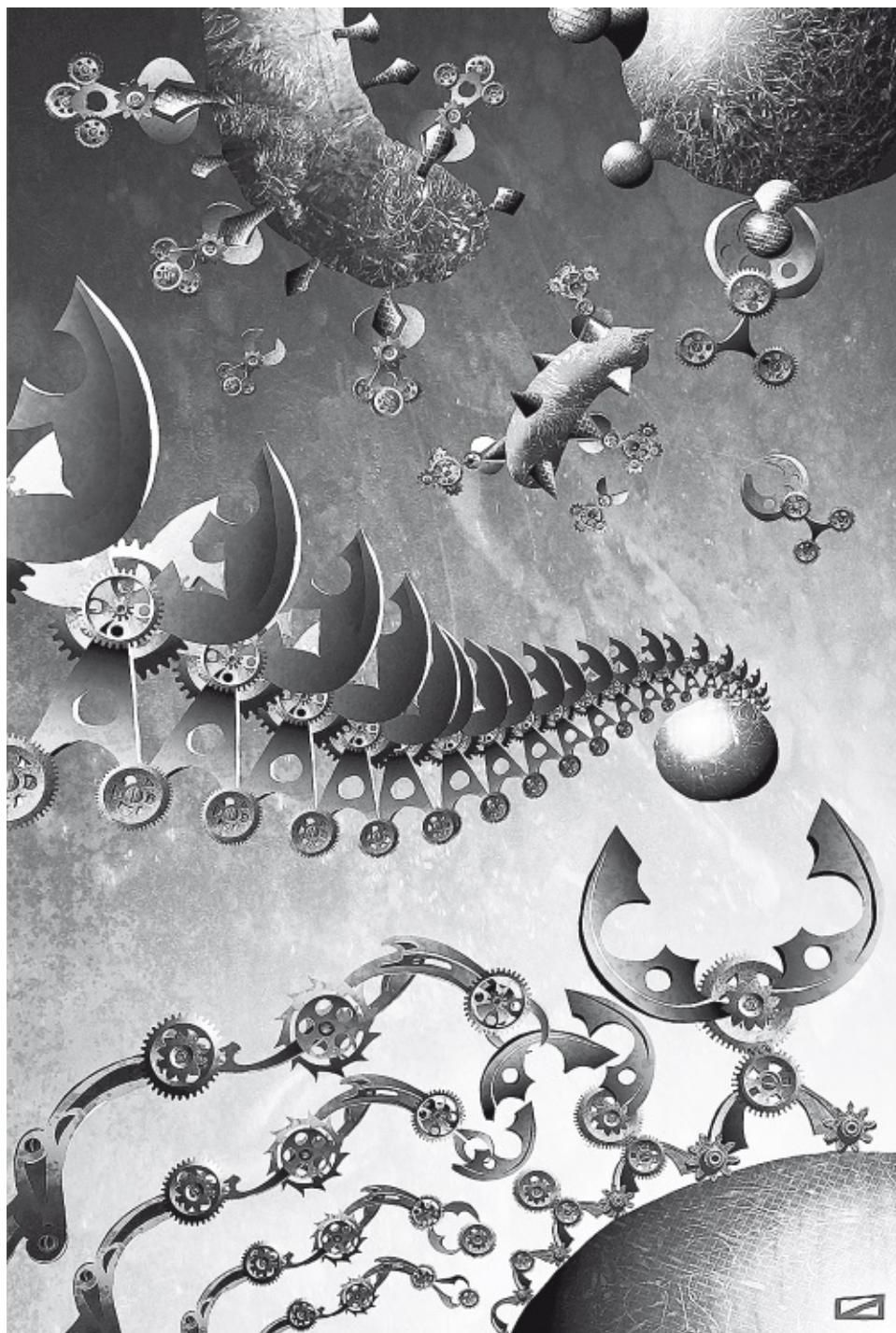
Сперматозоиду остается найти яйцеклетку, которая будет нести голубоглазый вариант гена *Herc2* и любой вариант гена *IVD*, и на свет появится уникальный для нашей популяции ребенок — с голубыми глазами и не пахнущий потными ногами. Вероятно, он немедленно прославится, станет пользоваться успехом у девушек, и эта новая замечательная комбинация генов быстро распространится в популяции. Для того чтобы никого не обидеть, я подчеркну, что в реальных популяциях упомянутая мутация в гене *IVD* встречается крайне редко и у меня нет оснований полагать, что она чаще встречается у голубоглазых (не стоит к ним приноживаться).

Итак, спонтанные мутации и рекомбинации являются важными источниками генетического разнообразия. Без мутаций невозможна эволюция, а без рекомбинации и полового процесса она была бы более медленной. Но этим природа не ограничивается. Однажды я столкнулся с таким некорректным определением ГМО: «организмы, генетический материал которых изменен способом, недостижимым при естественных путях внутривидовых скрещиваний». При таком определении любой человек тем более является генетически модифицированным. Почти 5% генома человека — это последовательности эндогенных ретровирусов, которые когда-то очень давно встроились в геном наших предков^[108]. Такое явление называется горизонтальным переносом генов, противопоставляется вертикальному переносу — от предков к потомкам — и является еще одним важным источником генетических изменений живых организмов. Например, ген, кодирующий белок синцитин, необходимый для формирования плаценты человека, достался млекопитающим от ретровирусов, которым он был нужен для создания белковой оболочки^[109].

Есть еще одна интересная категория генетических последовательностей — транспозоны, открытые лауреатом Нобелевской премии Барбарой Макклинток^[110]. Транспозоны умеют перескакивать с одного участка ДНК на другой и в ряде случаев копировать самих себя, поэтому их еще называют мобильными элементами. Если транспозон встроится внутрь какого-нибудь гена, он может нарушить его функцию. Считается, что большинство транспозонов являются эгоистичными элементами, то есть мусором, не выполняющим никакой важной функции и занимающимся исключительно самосохранением и самораспространением. Однако, по-видимому, мобильные элементы сыграли важнейшую роль в эволюции позвоночных животных.

Согласно современным представлениям, из транспозонов, которые попали в геномы предков позвоночных более 600 миллионов лет назад^[111–114], появились RAG-белки, отвечающие за создание огромного числа различных генов антител и рецепторов иммунных клеток. Сегодня без RAG-белков немыслим адаптивный (обучающийся) иммунитет человека и других позвоночных, а их появление иногда даже называют «иммунологическим Большим взрывом».

Мы уже обсуждали, что у человека всего около 20–25 тысяч генов. Но при этом наш организм способен производить более миллиона разных антител. Антитела — это особые белки, которые узнают разные антигены — части вирусов, бактерий или других патогенов. Антитела достаточно специфичны, то есть одно антитело будет связывать конкретную часть определенной бактерии, но, скорее всего, не будет связывать ее другую часть или иную бактерию. Разнообразие антител нужно, чтобы находить и обезвреживать множество вариантов разных чужеродных агентов в нашем организме. Как, имея всего 25 тысяч генов, получить миллион разных антител? Для этого используется еще один тип рекомбинации — V(D)J-рекомбинация^[115], открытая японским ученым Сусуму Тонегавой. Можно сказать, что это форма генной инженерии, которая происходит внутри предшественников наших иммунных клеток, то есть внутри нас с вами.



В нашем геноме нет готовых генов, кодирующих антитела (иммуноглобулины). Вместо этого в нашей ДНК есть множество повторяющихся участков, которые называются V, D и J-сегменты. В ходе рекомбинации (в которой центральную роль и играет белок RAG_1) один из множества V-сегментов, один из множества D-сегментов и один из множества J-сегментов сшиваются вместе с еще одним сегментом — C.

Представьте, что у вас есть 65 прилагательных, 27 существительных и 6 глаголов: вы можете составить из них 10530 разных предложений вида «плохой микроб застрелился», «противная бактерия утопилась» или «злой вирус повесился». Столько V(D)J комбинаций существует для тяжелой цепи иммуноглобулина человека. Похожим образом получается несколько сотен вариантов для легкой цепи, в которой есть V и J-сегменты, но отсутствует D-сегмент. Иммуноглобулины состоят из легких и тяжелых цепей, поэтому количество возможных комбинаций этих элементов нужно перемножить. Получается, что уже на этом этапе возможны миллионы вариантов иммуноглобулинов.

Генетическое разнообразие иммунных клеток — лимфоцитов — увеличивается благодаря еще одному механизму. Если лимфоцит столкнулся с антигеном, например с молекулой на поверхности бактерии, и распознал его, он начинает активно делиться. Одновременно запускаются клеточные процессы, приводящие к появлению новых мутаций в генах иммуноглобулинов^[116]. Это способствует эволюции лимфоцитов: если мутации приводят к более прочной связи с антигеном, лимфоциты делятся активнее и их становится больше, если мутация приводит к тому, что антиген связывается хуже, — темпы деления замедляются. Размножаются самые удачливые, и в итоге иммунная система обогащается лимфоцитами, хорошо связывающими антиген.

Учитывая, что процесс создания иммуноглобулинов и рецепторов, распознающих чужеродные частицы, в значительной степени зависит от случайности, почему некоторые клетки иммунной системы не восстают против собственного организма? Дело в том, что предшественники иммунных клеток проходят через «бутылочное горлышко» естественного отбора. Перед тем как иммунные клетки «созревают», происходит проверка их качества: если они распознают клетки самого человека как чужеродные, в них запускается программа самоуничтожения (апоптоз).

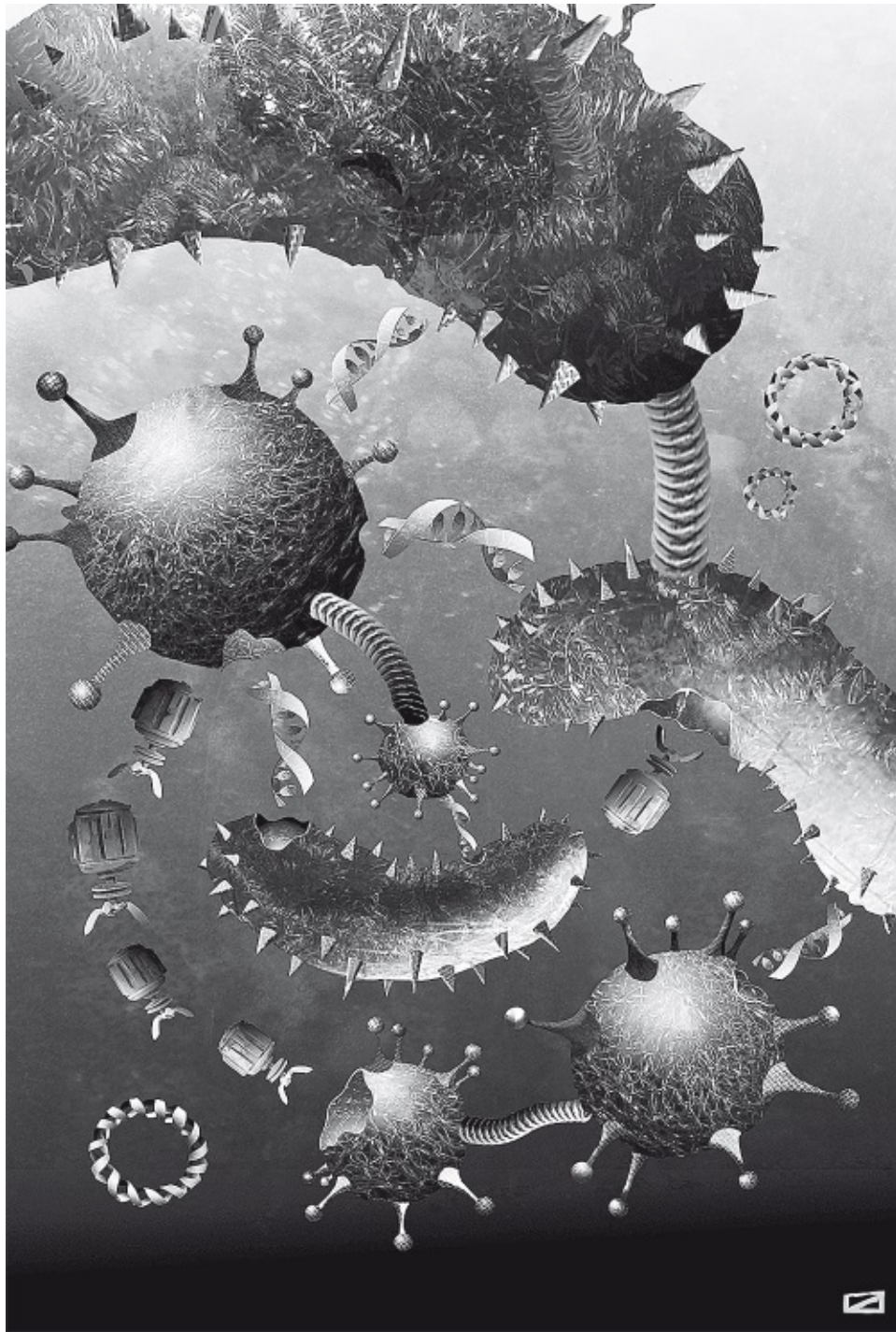
Кроме V(D)J-рекомбинации, есть еще один механизм естественной генной инженерии лимфоцитов. Этот механизм позволяет изменять свойства иммуноглобулина, сохраняя его специфичность. Например, на ранних этапах инфекции В-клетки человека (один из видов лимфоцитов) производят иммуноглобулины класса М. Это очень крупные антитела, состоящие из десяти одинаковых тяжелых и десяти легких цепей. На более поздних этапах инфекции такой лимфоцит может подвергнуться генетической модификации: часть гена тяжелой цепи иммуноглобулина вырезается, а полученный ген теперь кодирует другой иммуноглобулин G. Иммуноглобулин G сохраняет прежнюю комбинацию V(D)J-сегментов (и

специфичность узнавания антигена), но уже состоит из двух тяжелых и двух легких цепей. Подобное переключение класса антител путем направленных изменений генов внутри лимфоцитов позволяет еще больше расширить функциональность иммунной системы.

Этим примеры природной генной инженерии не исчерпываются. Я уже упоминал опыты Гриффита, в которых было показано, что мертвые патогенные пневмококки могут передавать свою наследственную информацию живым непатогенным пневмококкам. Оказывается, что бактерии вообще охотно захватывают кусочки чужой наследственной информации. В этом смысле они подобны инопланетной расе зергов из компьютерной игры *StarCraft*. Эти инопланетяне уничтожали другие формы жизни, но брали у них полезные гены и встраивали в свой геном, приобретая новые свойства и способности. Бактерии обмениваются кольцевыми молекулами ДНК — плазмидами, также они обмениваются генами через бактериофаги. Кроме того, у бактерий есть секс, который называют конъюгацией. Бактерии соединяются друг с другом с помощью особых отростков, пилей, и передают по ним наследственную информацию (чаще всего упомянутые плазмиды или транспозоны).

Склонность бактерий хватать чужие гены имеет серьезные последствия. Мы уже обсуждали пример, когда произошел обмен генами между двумя штаммами кишечной палочки и получился новый и весьма опасный для человека штамм, который убил несколько десятков людей в Германии. Другая проблема связана с тем, что некоторые болезнетворные бактерии могут позаимствовать гены устойчивости к антибиотикам у своих безобидных «коллег», встречающихся повсеместно в природе.

Антибиотики, такие как классический пенициллин, выделенный из грибов, — эффективные антибактериальные средства, но чем больше мы их используем, тем хуже они работают. Используя антибиотики слишком часто, мы создаем условия, в которых бактерии начинают эволюционировать, вырабатывая устойчивость к этим препаратам. Мы убиваем бактерий антибиотиком, но бактерий очень много, а благодаря мутациям они еще и разнообразны. Некоторые бактерии с полезными мутациями, обеспечивающими устойчивость к антибиотикам, выживают. Горизонтальный перенос генов позволяет выжившим бактериям передавать устойчивость не только своим прямым потомкам, но и другим бактериям, в том числе и более опасным.



Сегодня в развитых странах пытаются снизить частоту применения антибиотиков. Становится ясно, что не стоит злоупотреблять антибиотиками в сельском хозяйстве, а новые антибиотики нужно использовать только при крайней необходимости, чтобы чрезмерно не стимулировать эволюцию бактерий. Не стоит употреблять антибиотики без назначения врача, а курс лечения следует проходить до конца, поскольку от

малой дозы антибиотиков погибнут только наименее приспособленные бактерии, а потомки выживших могут стать еще лучше приспособленными и опасными. Еще один способ предотвращения такой нежелательной эволюции бактерий — использование сразу нескольких разных антибиотиков. К подобным «коктейлям» сложнее приспособиться.

Хорошая новость заключается в том, что если перестать использовать антибиотики, которые потеряли эффективность, то со временем бактерии утратят к ним устойчивость. Последовательно осуществляя ротацию антибиотиков при достаточном их разнообразии, мы можем обогнать эволюцию бактерий и защитить себя от инфекций. Но делать это желательно во всем мире. Тот же самый подход можно использовать и в случаях, когда у насекомых-вредителей возникает устойчивость к какому-то инсектициду или когда у сорняка возникает устойчивость к гербициду.

Но бактерии-зерги не ограничиваются лишь обменом устойчивостью к антибиотикам. Некоторые бактерии встраивают в свой геном последовательности вирусов, чтобы научиться защищаться от них, — это лежит в основе недавно открытого механизма бактериального иммунитета, так называемой CRISPR-системы^[117], о которой мы поговорим подробнее при обсуждении методов генной инженерии в тринадцатой главе. В общих чертах: вирус бактериофаг впрыскивает свою ДНК в бактерию в надежде, что бактерия ее размножит, но хитрая бактерия вместо этого вырезает кусочек вирусной ДНК и встраивает его в свой геном, в специальное место, которое называется CRISPR-кассетой. После этого бактерия синтезирует небольшие РНК-фрагменты, комплементарные вирусной ДНК, а специальный белок использует их, чтобы при следующем визите вируса распознать его. Всякая молекула ДНК, комплементарная РНК-фрагменту, подлежит уничтожению. По сути, бактерия создает базу данных «отпечатков пальцев» преступников, чтобы потом было легче их ловить.

Некоторые бактерии умеют генетически модифицировать не только себя, но и другие организмы. Агробактерия *Agrobacterium tumefaciens* живет повсеместно в почве. У нее есть специальная Ti-плазмида, а внутри плазмиды содержится особый участок, Т-ДНК, который агробактерия умеет встраивать в геномы растений. Речь идет не о передаче растению всей плазмиды целиком, а только о передаче короткого фрагмента. Бактерия прикрепляется к растительной клетке, и между ними образуется специальный канал, в формировании которого участвуют бактериальные белки. По этому каналу копия Т-ДНК в сопровождении ряда других белков переносится в цитоплазму растительной клетки. Бактериальные белки помогают Т-ДНК попасть в ядро, где она встраивается в геном растения, в

какую-нибудь хромосому.

В дальнейшем эта вставка уже ничем не отличается от обычной наследственной информации растений. Когда ДНК растения удваивается, вставка удваивается вместе с ней. Когда клетка растения делится, вставка попадает в обе дочерние клетки. В ядре растительной клетки с генов, записанных на Т-ДНК, считывается РНК. В цитоплазме эта РНК служит матрицей для синтеза бактериальных белков, стимулирующих растительную клетку к активному делению и выработке питательных веществ, которыми питается бактерия. Почему-то эта форма генной инженерии никого не беспокоит с точки зрения возможных последствий, хотя бактерии занимаются ею исключительно в своих корыстных целях. Неужели даже после многочисленных эпидемий (чума, холера и так далее) человечество продолжает доверять бактериям больше, чем ученым?

В 2015 году интернациональная группа исследователей из Бельгии, США, Перу и Китая опубликовала в научном журнале PNAS результаты генетического анализа 304 образцов батата (сладкого картофеля)^[118]. В анализ включили 291 образец культивируемого батата из регионов Южной и Центральной Америки, Африки, Азии и Океании, 9 образцов дикого сладкого картофеля и 4 образца родственных растений. Ученые обнаружили во всех исследованных образцах культивируемого батата не менее одной трансгенной бактериальной вставки, отсутствующей у диких родственников растений. В некоторых сортах батата они обнаружили даже несколько подобных вставок! По крайней мере одна трансгенная вставка появилась у общего предка культивируемых сортов сладкого картофеля предположительно несколько тысяч лет назад, причем перенесенные гены не были генетическим мусором — они были активны! Выходит, что все это время люди ели трансгенные растения с генами бактерий и даже не подозревали об этом!

Ранее трансгенные вставки бактериальных генов были обнаружены в геноме льнянки^[119]. Но примеры горизонтального переноса генов не ограничиваются растениями. Например, в геноме жука *Callosobruchus chinensis* присутствует 30% генов бактерии вольбахии^[120], то есть в этом случае речь идет о переносе не одного или нескольких генов, а сотен! Существуют функциональные гены, перенесенные в геномы различных животных, в том числе и в геном человека^[121]. Эти и многие другие примеры говорят о том, что современным генным инженерам еще очень далеко до самой природы в их попытках изменить наследственную информацию живых организмов. Природа работает в куда больших

масштабах.

Весь процесс эволюции жизни на нашей планете от одноклеточных организмов до динозавров и далее до человека и других современных видов, длившийся несколько миллиардов лет, является процессом изменения генов. Вся история селекции, осознанного или неосознанного отбора людьми наиболее вкусных и хорошо растущих растений, — это история изменения генов культурных сортов. Генная инженерия отличается от селекции только тем, что это более точный и быстрый процесс с меньшим количеством нежелательных побочных эффектов. Но чтобы разрушить последние сомнения, давайте рассмотрим более старые биотехнологии, которые использовались и используются в селекции, но, в отличие от генной инженерии, тревоги ни у кого не вызывают.

Среди множества методов селекции используется создание полиплоидных организмов. Полиплоидные организмы — это организмы, у которых количество хромосом больше обычного. Например, не две копии каждой хромосомы, а четыре или восемь. У многих животных такая полиплоидия приводит к нарушению жизнеспособности, зато у растений это позволяет — в ряде случаев — получать более урожайные сорта. Для того чтобы получить полиплоидные растения, часто используют вещество колхицин — страшный яд, разрушающий структуры из микротрубочек, которые в норме связывают хромосомы и растаскивают их по разным полюсам делящейся клетки. После обработки колхицином клетка сможет удвоить свою ДНК, но не сможет разнести хромосомы к разным полюсам, поэтому не поделится и останется с удвоенным количеством хромосом. Таким образом, она будет увеличивать количество своей ДНК несколько раз, прежде чем ей позволят поделиться.

Для того чтобы ускорить появление новых признаков, селекционеры также прибегают к различным методам, стимулирующим появление мутаций. Для этого порой используют радиационный или химический мутагенез. Естественно, в результате этих слабо контролируемых процессов получается масса непригодных мутантов, но иногда появляются растения с улучшенными качествами, и именно их отбирают и культивируют. При этом селекционеры не задаются вопросом, что именно изменилось в ДНК селекционного сорта, что позволило ему стать питательнее или крупнее, из-за чего у него уменьшились или пропали косточки. Априори любые изменения в наследственной информации признаются безопасными, хотя это необязательно так.

Сравнить генную инженерию и селекцию нам поможет аналогия: вы пытаетесь купить уют в интернет-магазине. Допустим, вы знаете, какой

именно товар вам нужен, поэтому можете просто взять и купить его — это генная инженерия. А можете сидеть и до посинения покупать случайные товары. Иногда вам привезут пылесос, иногда соковыжималку, иногда новый унитаз. Это случайные мутации. Унитаз — это, может, и неплохо, но унитазом рубашку не погладить. С сотой или с тысячной попытки, возможно, вам все-таки повезет, и привезут что-то отдаленно похожее на утюг. Например, сковородку. Тогда вы радостно позвоните в магазин и попросите впредь присылать предметы, похожие на предыдущий заказ. Вам, конечно, уже не будут присылать унитазы, а будут слать другие сковородки, кастрюли и, если повезет, утюги.

Конечно, первый утюг будет не той марки, но и это уже прогресс! Вы снова позвоните в магазин, поблагодарите их и попросите присылать предметы похожей формы. Теперь вам будут слать только утюги. Ну и в конце концов вы все-таки получите именно тот утюг, который хотели, и, возможно, вам даже не придется перебирать весь ассортимент магазина. Сейчас мы описали селекцию. Результат будет один и тот же, но сразу заказать утюг, согласитесь, проще. Ну и во втором случае у вас еще останется куча ненужного хлама, унитазов, тостеров, штучек для закручивания усов и грабли, на которые вы однажды наступите и сломаете себе нос.

В 2008 году в журнале *Nature Genetics* вышла статья, авторы которой показали, что в процессе одомашнивания кукурузы происходили не только положительные изменения ее генома. В частности, никто не заметил, как в ней сломался ген белка-фермента, отвечающего за осуществление последнего этапа биосинтеза растительных масел^[122] (вот они — те самые грабли, которые мы случайно получили вместе с утюгом). А теперь внимание! Если с помощью генной инженерии исправить этот дефект и восстановить «природный» вариант гена, то суммарное содержание растительных масел в кукурузе увеличится на 41%, а содержание олеиновой кислоты, относящейся к группе омега-9 ненасыщенных жирных кислот, — аж на 107%!

Без изменений ДНК невозможна селекция, а характер изменений ДНК при селекции может иметь куда более драматичные последствия, чем при генной инженерии. В случае с генной инженерией мы обычно встраиваем один ген, кодирующий один белок, и основной результат заключается в том, что растение начинает синтезировать этот самый белок. Побочным эффектом может быть некоторое изменение содержания других белков, ведь на синтез нового белка уходит какое-то количество энергии и строительных материалов в виде аминокислот.

При селекции мы можем получить организм с совершенно непредсказуемыми изменениями в геноме. Может быть, новые свойства сорта связаны со встраиванием в его ДНК генов природной агробактерии (как в примере с бататом) или фрагмента вируса. Вполне возможно, что у него поломался ген или даже десяток генов. Не исключено, что какой-то ген удвоился. Как вариант из одного участка генома в другой мог перескочить мобильный элемент. Кроме того, в нем могло измениться число хромосом. Мог измениться какой-то важный ген. Случиться могло и все перечисленное, вместе взятое. Если мы не боимся этих генетических изменений (а практика показывает, что никто не требует проверки на безопасность и исследований на пяти поколениях крыс для всех селекционных сортов), то улучшенных методами генной инженерии организмов и подавно не стоит бояться.

Но Нассим Талеб все-таки приводит один разумный аргумент. Представьте, что у вас есть 500 разных сортов кукурузы. И вот появился вирус, который уничтожил кукурузу одного сорта. Поля с этой кукурузой не принесут урожая, но остальные поля урожай дадут, и голод человечеству не грозит, а на неудачном поле в следующий раз посеют один из 499 не подверженных вирусу сортов. Теперь представьте, что вся кукуруза генетически однообразна, что есть только один наилучший сорт, который используют все без исключения. Только в таком случае вероятен сценарий катастрофы, описанной в завязке фильма «Интерстеллар»: вирус распространяется по всем полям, уничтожает все посевы, и миллионы людей погибают от голода. Хотя нет, в фильме все-таки был абсурдный вирус, который уничтожал не только разные сорта кукурузы, но и вообще любую растительность, однако идея, надеюсь, понятна.

Это проблема монокультур. Если у вас есть большое генетическое разнообразие, вы получаете более устойчивую систему, которая может пережить любые катаклизмы, ведь какие-то мутации помогут преодолеть самые неблагоприятные условия: некоторые организмы переживут даже ядерную войну. Талеб говорит, что генная инженерия обедняет генетическое разнообразие, приближая нас к экологической катастрофе. Но Талеб ошибается в том, что проблема монокультур и распространения инфекций и вредителей — это проблема генной инженерии.

Великий голод в Ирландии в 1845–1849 годы был спровоцирован массовым заражением картофельных посевов патогенным грибом *Phytophthora mfestans*. Генной инженерии тогда не было. В конце XIX века во Франции виноделие было практически уничтожено из-за нашествия насекомых вредителей — филлоксеры. Генной инженерии все еще не было!

Монокультуру можно сделать и из обычных селекционных сортов. Вы и так не видите в супермаркете трехсот сортов яблок. Вы найдете от силы десять. Генная инженерия в этом не виновата — первый сорт генетически модифицированных яблок, а именно не темнеющих на воздухе, был одобрен только в 2015 году, причем только в США.

Генная инженерия представляет угрозу биоразнообразию культурных сортов, только если это инструмент в руках монополиста. Но генная инженерия стала бы, наоборот, мощнейшим источником генетического разнообразия^[123], если бы коммерческое внедрение этой технологии было доступно всем, а не только транснациональным корпорациям, которые могут себе позволить пройти через всю волокиту процедур по проверке и одобрению новых сортов.

Если бы каждый мог сделать свой сорт яблока, такой, какой нравится ему, с теми желаемыми свойствами и вкусовыми качествами, мы бы имели исключительно рост биоразнообразия. Посмотрите, какой возник бум в области компьютерных игр и приложений, когда оказалось, что каждый может создать уникальное творческое решение и заработать на нем, если оно окажется удачным. Разнообразие порождает конкуренцию, а конкуренция дает свои плоды в виде отличных решений. Причем технически создание домашней лаборатории по генной инженерии — это уже давно не проблема.

Из миллиона идей большинство окажутся плохими и не приживутся, но некоторые окажутся замечательными, и именно они распространятся. Генная модификация — это идея. Нужна добросовестная конкуренция между разными производителями ГМО, чтобы получились более высококачественные и вкусные продукты. Чтобы могли появиться фермер Стив Джобс и генный инженер Стив Возняк, которые подарят миру такое трансгенное яблоко, что его захочет надкусить каждый. И нужно разумное антимонопольное законодательство, которое сделает так, чтобы это яблоко не стало единственным на рынке.

Для сохранения биоразнообразия принимаются и другие меры. Есть крупные банки семян, позволяющие за несколько лет восстановить практически любой существовавший ранее сорт растений, если возникнет необходимость. Для защиты дикой природы существуют Красная книга и законы, оберегающие естественную среду обитания растений и животных. Мы рискуем потерять эти территории, если в ответ на рост численности населения будем увеличивать площади, отведенные под неэффективное натуральное земледелие, вместо того чтобы увеличить урожайность уже существующих полей с помощью всех доступных нам методов, включая

генную инженерию.

Современные законы, ограничивающие создание коммерческих генетически модифицированных сортов, вредят биоразнообразию и защищают существующие монополии в области производства генетически улучшенных сортов растений и пород животных. Разумеется, изменить привычные устои не получится, пока люди боятся употреблять продукты, созданные методами генной инженерии. Нагнетают эти страхи и авторы спорных исследований о потенциальном или явном вреде ГМО. Настало время поговорить о них.

Глава 7

Так говорил Сералини. Математическая статистика в биологии, ошибки в исследованиях о вреде ГМО

«Статистика не всегда говорит правду, но может помочь понять результаты» — так ответил ^[124] французский исследователь Жиль-Эрик Сералини на один из ключевых пунктов критики, которая обрушилась на его статью о вреде генетически модифицированной кукурузы линии NK603 ^[125]. Пятнадцать ^[126–140] писем от независимых исследователей, в том числе от меня, указывали на различные ошибки в этой нашумевшей публикации в научном журнале *Food and Chemical Toxicology*.

«В этих результатах нет ничего, кроме случайной ошибки, и любой компетентный рецензент немедленно это увидел бы», — писал один из критиков Сералини профессор Энтони Тревакас, молекулярный биолог из Эдинбургского университета. Поддержка у Сералини со стороны коллег тоже имела, но ее выразили лишь в одном письме ^[141]. Тем временем Россия отреагировала на исследование введением временного запрета на импорт генетически модифицированной (ГМ) кукурузы.

Сералини утверждал, что крысы, употреблявшие ГМ кукурузу NK603, погибали чаще и имели больше опухолей, чем крысы из контрольной группы, которые ели обычную кукурузу. Большинство специалистов, глядя на опубликованные результаты, возражали, что этот вывод не обоснован. В такой ситуации обычному человеку сложно понять, кому доверять: Сералини или тем, кто его критикует. Для этого желательно узнать, в чем, собственно, заключалась критика.

В этой главе представлен обзор аргументов в пользу безопасности использования уже существующих генетически улучшенных организмов в качестве продуктов питания. Это необычный обзор, потому что я опираюсь исключительно на данные, полученные теми, кто писал о возможной опасности ГМО, в том числе и на данные, полученные Сералини.

В значительной части работ, в которых было заявлено негативное действие ГМО на животных, выводы не соответствуют результатам. Это связано с тем, что в них присутствует одна и та же ошибка, которая заключается в некорректном применении аппарата математической

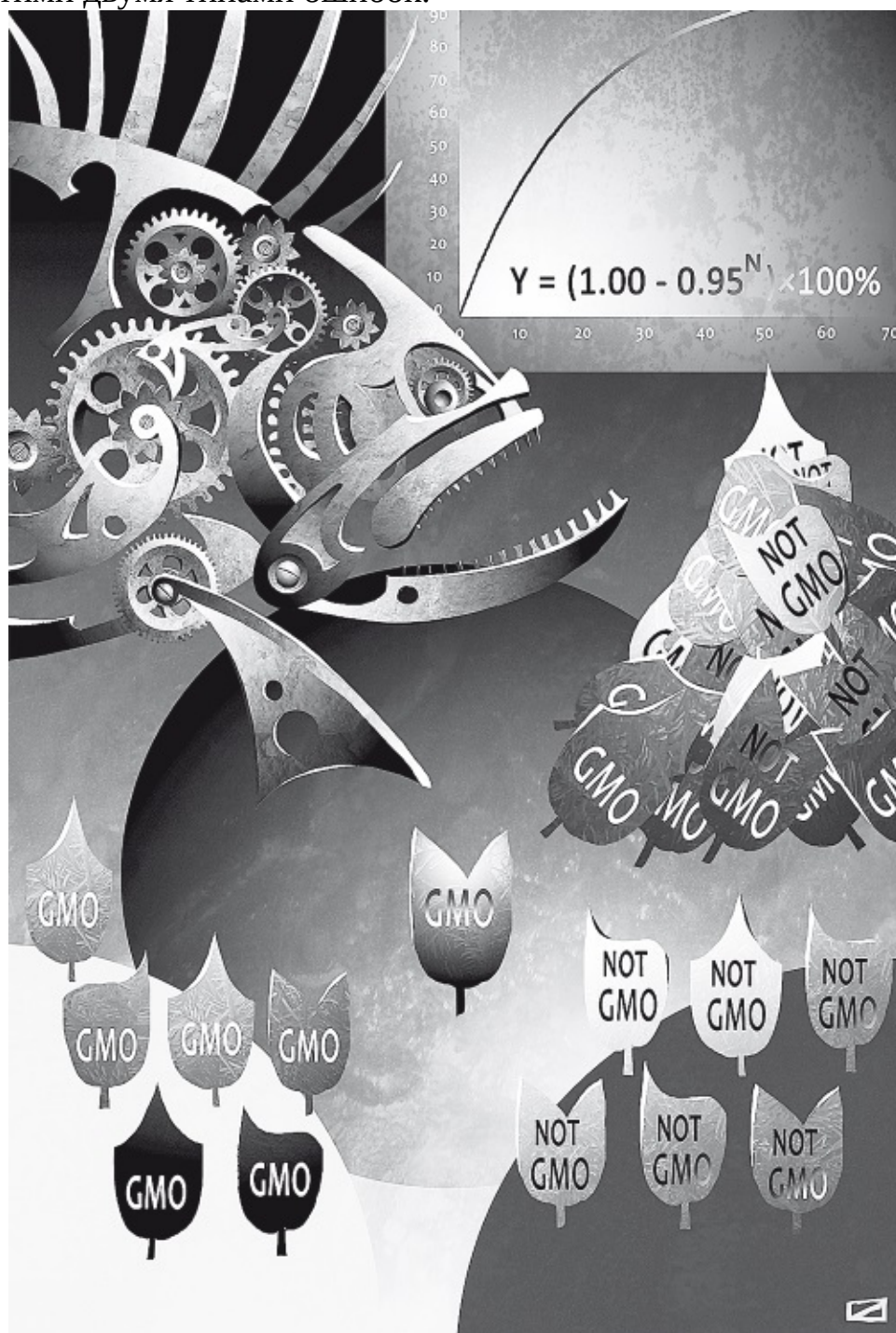
статистики. После ее устранения полученные данные перестают свидетельствовать в пользу того, что ГМО опаснее обычных организмов. Следуя завету Сералини, давайте разберемся в том, как статистика помогает понять результаты исследований. Но сначала попробуем понять саму статистику.

В статистике существует понятие, которое называется нулевая гипотеза. Это понятие отражает позицию по умолчанию, утверждающую, что между двумя явлениями нет никакой связи. Она говорит, что орел или решка на монете выпадают равновероятно и независимо от погоды. Что рак легких не связан с курением. Что цвет глаз человека не зависит от его пола. Что число пропавших в течение недели носков не зависит от того, наблюдалось ли на небе НЛО. Что токсичность картошки не зависит от того, генетически модифицирована она или нет, и так далее. В некоторых случаях нулевая гипотеза верна, в других — нет. До появления доказательств обратного нулевая гипотеза считается верной по умолчанию, поэтому научные эксперименты сводятся к тому, что нулевую гипотезу пытаются опровергнуть.

Статистические тесты позволяют оценить, насколько высока вероятность получить некий результат при условии, что нулевая гипотеза верна. Допустим, что мы провели эксперимент, в котором подкинули монетку десять раз и все десять раз выпала решка. В данном случае за нулевую гипотезу можно принять равную вероятность выпадения орла и решки. При таком допущении вероятность выкинуть решку десять раз из десяти равна U в десятой степени, то есть менее одной тысячной. Полученная вероятность называется P -значение, или просто P , и это вероятность получить такое же или более существенное отклонение результата эксперимента от ожидаемого. Полученное P сравнивается с пороговым значением, уровнем значимости, обозначаемым α (альфа). Общепринятыми значениями α являются либо 0,05, либо 0,01, либо 0,001. Отметим, что 0,05 — самый мягкий порог, который можно встретить в научной литературе, хотя это лишь некоторая условность.

Если полученное значение P меньше, чем пороговое значение, мы считаем, что нулевая гипотеза отвергнута и можно принять альтернативную гипотезу. В случае с монеткой получилось так, что $P < 0,001$, а значит, есть основания полагать, что решка выпадает чаще орла. Чем меньше порог α , тем меньше вероятность, что мы получим ложноположительный результат, найдем закономерность там, где ее нет. Чем больше порог α , тем меньше вероятность, что мы получим ложноотрицательный результат, то есть не найдем закономерности там, где

она есть. Правильно подобранные пороги позволяют соблюсти баланс между этими двумя типами ошибок.



Статистику полезно знать еще и потому, что она помогает знакомиться с девушками (или молодыми людьми), и я сейчас продемонстрирую как. Загадайте число от 1 до 20. Сделайте это, прежде чем читать дальше. Помните, что если вы симпатичная девушка и я угадаю ваше число, то с вас

билет в кино. Итак, перед вами умная книга, наподобие дневника Тома Редла из «Гарри Поттера», и она заранее знает, какое число вы загадаете. Обратитесь к калькулятору и поделите 23101096 на 1358888. Убедитесь, что я угадал правильно.

Секрет фокуса прост. Он работает только в одном случае из двадцати, и, скорее всего, я ваше число не угадал. Девятнадцать читателей из двадцати не будут впечатлены, но, возможно, именно с вами мне повезло, и вы на секунду удивились. Если повторять этот фокус много раз, каждый раз с новой девушкой (или читателем), с кем-нибудь он неизбежно сработает. Вероятность угадать в одном испытании равна 5%, но вероятность угадать хотя бы раз, имея двадцать попыток, уже превышает 64%. При ста испытаниях трюк удастся хотя бы раз с вероятностью 99,4%!

Проблема «множественных сравнений» (или множественных испытаний) возникает в статистике, когда мы проверяем не одну гипотезу, а множество похожих. Для ее иллюстрации используется простая формула $Y = (1,00 - 0,95^N) \times 100\%$, где N обозначает число сравнений, а Y — вероятность того, что по случайным причинам хотя бы в одном из них будет обнаружено статистически достоверное отличие при пороге значимости 0,05.

В 2012 году доктор Крейг Беннет получил Шнобелевскую премию за удивительную статью. Он искал у лосося участок мозга, отвечающий за распознавание человеческих эмоций. Для этого он показывал рыбе серию фотографий, на которых были изображены люди в разных социальных ситуациях, с разным эмоциональным оттенком, и анализировал активность мозга рыбы с помощью томографа. Оказалось, что мозг рыбы по-разному реагирует на разные фотографии людей! Этот результат особенно удивителен, если учесть, что лосось в исследовании был дохлым^[142].

На самом деле Беннет пытался привлечь внимание к важной проблеме. Стандартные приборы, измеряющие активность мозга, имеют погрешности в измерениях, шум. Если измерить активность мозга одновременно в огромном количестве независимых участков, в некоторых из них по случайным причинам может обнаружиться статистически достоверный сигнал, который можно ошибочно интерпретировать как признак мозговой активности (реакцию на изображения). Так Беннет продемонстрировал, что проблема множественных сравнений порой приводит к неожиданным биологическим результатам.

Самый простой способ учесть множественные сравнения — ввести поправку, названную в честь итальянского математика Карло Эмилио

Бонферрони^[143]. Поправка гласит, что если экспериментатор проверяет не одну, а сразу n гипотез, ему следует проверять каждую гипотезу не против уровня значимости α , а против уровня значимости α/n .

Предположим, что пять девушек независимо загадали натуральное число от одного до сорока. И я, назвавшись экстрасенсом, угадал число одной из них. Можно ли отвергнуть нулевую гипотезу, что я не умею читать мысли, используя самый мягкий порог статистической значимости, $\alpha = 0,05$? Без поправки Бонферрони мы получаем, что в случае с одной из девушек случилось событие, вероятность которого $1/40$, — я угадал ее число. Эта вероятность меньше, чем $\alpha = 0,05$, а значит, есть основания полагать, что я умею читать мысли. Но свои экстрасенсорные способности я опробовал на пяти девушках. Следовательно, мы имеем дело с пятью множественными сравнениями. Поэтому порог $\alpha = 0,05$ мы делим на пять и получаем новый порог $\alpha = 0,01$, что уже меньше, чем $1/40$. Теперь мы приходим к выводу, что даже при самом мягком пороге статистической значимости нельзя исключить гипотезу, что мне просто повезло.

Поправка Бонферрони достаточно консервативна, то есть значительно снижает риск обнаружения ложноположительных результатов, но одновременно увеличивает количество ложноотрицательных. Мы рискуем пропустить какую-то важную закономерность, поэтому использовать ее нужно осторожно. Однако в примерах работ, которые я буду разбирать ниже, эта поправка оправдана по нескольким причинам^[144].

Во-первых, из современных представлений в области молекулярной генетики не следует никаких рисков, связанных с употреблением ГМО. Поэтому непонятно, как именно ГМО должны влиять на организм животных и каким может быть биологический механизм такого воздействия. Нет никаких четких гипотез о том, какие биологические показатели должны измениться, как сильно и в какую сторону. Скептически настроенные к ГМО исследователи проверяют все подряд, и любые отличия между ГМО и их аналогами признают потенциально опасными. Увеличение толщины кишечника опасно, но уменьшение тоже вредно! Настораживает как снижение, так и увеличение содержания каких-нибудь микроэлементов в ГМО или бактерий в кишечнике организмов на диете с ГМО. Если рассмотреть множество параметров, отличия по некоторым из них обязательно найдутся.

Второй аргумент в пользу поправки заключается в том, что обнаружение любых отклонений у организмов, питающихся ГМ кормом, моментально становится сенсацией, даже если это предварительный и

никем еще не воспроизведенный результат. Эти сенсации приводят к серьезным политическим решениям и экономическим последствиям, введению ограничений импорта и даже к попыткам изменения законодательства. Поэтому ложноположительные результаты крайне нежелательны как для развития биотехнологий, так и для формирования объективной научной картины мира.

Рассмотрим еще две истории про ошибки научного метода, показывающие, как маленькие недостатки эксперимента могут приводить к «потрясающим» результатам и насколько важно критически относиться к научным сенсациям. Среди биологов передается из уст в уста анекдотическая история о том, как в одном НИИ открыли телепатию. Исследователи брали крыс и сажали их парами в клетки, давая им возможность познакомиться. Через некоторое время клетки с парами крыс разделяли на две группы: экспериментальную и контрольную (для сравнения). Крыс из каждой пары изолировали друг от друга, чтобы они не могли видеть друг друга, обмениваться звуками и запахами. В экспериментальной группе одну крысу из пары заставляли голодать, а за второй крысой наблюдали, оценивая, сколько она ест в условиях неограниченного доступа к еде. В контрольной группе обеим крысам предоставляли неограниченный доступ к еде, за одной из крыс наблюдали. Оказалось, что напарница голодающей крысы ела больше, чем напарница сытой крысы, как будто чувство голода передавалось между крысами через неизвестный нам канал информации.

Один математик заинтересовался этими опытами и уговорил исследователей, чтобы ему разрешили принять участие в постановке экспериментов. Математик заметил, что хотя ученые из института N заявляют, что выбирают, в какую группу поместить ту или иную крысу «наугад», это «наугад» сводится к тому, что экспериментатор берет вполне конкретную крысу и на свое усмотрение сажает ее в ту или иную клетку. Математик почувствовал, что здесь может быть какой-то подвох, и попросил, чтобы на каждом этапе эксперимента крысы выбирались по-настоящему честным жребием, на исход которого экспериментаторы повлиять не могли. Жребий определял, каких двух крыс посадят в одну клетку, какая пара крыс попадет в экспериментальную группу, а какая в контрольную, за какой из двух крыс будет вестись наблюдение.

Предложенная математиком процедура называется рандомизация, и эта процедура полностью устранила весь заявленный эффект телепатии у крыс. По-видимому, сами того не подозревая, исследователи помещали в экспериментальную группу крыс, которые больше ели. Учитывая, что

ученые ошибку свою признали, эта история говорит о том, что даже порядочный экспериментатор может стать жертвой собственной необъективности или неосторожности.

Еще одна история касается публикации 1988 года в научном журнале *Nature*. Коллектив под руководством французского иммунолога Жака Бенвениста^[145] опубликовал статью о том, что очень сильно разбавленное вещество может воздействовать на человеческие клетки, даже если степень разбавления такова, что от разбавляемого вещества не осталось ни одной молекулы. Это исследование имело очень важное социальное значение, ибо подтверждало возможность эффекта от гомеопатии, метода альтернативной медицины, которым пользуются сотни миллионов людей, несмотря на то что научное сообщество считает его псевдонаучным.

Один из основных принципов гомеопатии заключается в том, что активное вещество многократно разбавляется. Берется 1 грамм вещества, растворяется в 99 граммах воды, встряхивается. Так получается 1С раствор с концентрацией 1%. Затем берется 1 грамм 1С раствора, снова растворяется в 99 граммах воды и встряхивается. Так получается 2С раствор с концентрацией вещества равной 0,01%. Последовательно повторяя эту процедуру 30 раз, можно получить типичное гомеопатическое разбавление 30 С, которое, согласно всем известным законам физики и химии, не должно содержать молекул исходного вещества сверх тех примесей, которые присутствуют в обычной воде. Однако гомеопатическая вода в опытах Бенвениста оказывала иное воздействие на клетки человека, чем обычная вода. Это означало, что либо неверны наши представления о законах физики и химии, либо в экспериментах Бенвениста допущена ошибка.

Группа скептиков во главе с Джоном Мэддоксом, который тогда был редактором журнала *Nature*, приехала в лабораторию Бенвениста, чтобы посмотреть, как проводятся эксперименты. Скептики обратили внимание на то, что Бенвенист и его коллеги знают, на какие клетки действуют обычной водой, а на какие гомеопатической, и предположили, что исследователи неосознанно искажают измерения в пользу своей теории. Для исключения такой возможности была предложена процедура «слепого эксперимента». Пробирки с гомеопатической и обычной водой были пронумерованы, а шифр был спрятан в конверте, который, как повествует история, запечатали и приклеили к потолку в лаборатории.

Когда все измерения воздействия воды на клетки были сделаны, конверт раскрыли и провели анализ данных. Оказалось, что эффект

гомеопатической воды пропал^[146]. Ученый может осознанно и неосознанно вносить небольшие искажения в измерения. Он может решать, в какую сторону округлять значения, или переделывать отдельные измерения, которые не вписываются в его представления. Подобные искажения, повторенные много раз, накапливаются из эксперимента в эксперимент и в итоге дают противоречащий здравому смыслу, но статистически достоверный результат.

Бенвенист получил Шнобелевскую премию за «стойкие убеждения, что вода является разумной жидкостью и может помнить события, следы которых давно исчезли». Вопрос о том, страдает ли вода «склерозом» и помнит ли она, что с ней случилось в канализации, обычно остается без ответа. Ни Бенвенист, ни его последователи не признали ошибки методологии. Позже он получил вторую Шнобелевскую премию за «гомеопатическое открытие того, что вода не только обладает памятью, но и умеет делиться воспоминаниями по телефону и через интернет». Сегодня методы, основанные на этом заблуждении, используются последователями Бенвениста для откровенного обмана. Несведущим людям предлагают лечиться «излучением лекарств», которое «записано» на компакт-диски, или даже скачать приложение, позволяющее заряжать воду «лекарственным излучением» с помощью смартфона.

Таким образом, даже в самых серьезных научных изданиях иногда публикуются работы с ошибками (пусть и с последующим опровержением). Зная это, давайте проведем независимый анализ основных публикаций, появившихся на страницах научных журналов и указывающих на риски употребления ГМО в пищу.

Одной из первых научных публикаций, создавших истерию вокруг возможной опасности генной инженерии, была статья 1999 года Арпада Пуштаи и Стенли Эвана^[147] в журнале *Lancet* о том, что употребление генетически модифицированного картофеля, в геном которого встроен ген лектина, влияет на размер тощей кишки крыс (тощая кишка — средний отдел тонкой кишки). Эти результаты были интерпретированы как доказательство потенциальной опасности ГМО, хотя повышенная смертность крыс в работе заявлена не была и с ходу не очевидно, почему упомянутые изменения непременно вредны. Лектины — это белки, обладающие способностью специфично связывать углеводы на поверхности клеток и, как следствие, склеивать клетки друг с другом. Известно, что лектины в высоких концентрациях обладают токсичными свойствами^{[148][149]}. Употребление таких белков может приводить к

нарушению усвоения питательных веществ, аллергическим реакциям и ожирению. Поэтому не ясно, зачем кому-то делать генетически модифицированную картошку с избытком лектина. И действительно, в коммерческих целях никто такие растения не производил.

Не было сомнений, что генетически модифицированное растение с геном лектина получится, мягко говоря, не очень полезным. Никто и не отрицает, что можно с помощью генной инженерии вывести токсичный сорт любого растения. Но Пуштаи проверял не токсичность лектина в картошке. Он хотел показать, что сама процедура создания трансгенного организма может нести в себе угрозу для здоровья и приводить к непредсказуемым последствиям в силу неизвестных молекулярным биологам факторов.

Пуштаи сравнивал крыс, которые ели обычную картошку, генетически модифицированную картошку, производящую лектин, и обычную картошку с белком лектина в качестве пищевой добавки. Логика была такой: если верны представления молекулярных биологов и синтез белка лектина является единственным существенным изменением генетически модифицированной картошки по сравнению с обычной, то она будет такой же, как обычная картошка, к которой добавили чистый лектин. Пуштаи обнаружил статистически достоверное ($P = 0,041$) отличие в размерах одного из анализируемых органов у крыс, которые ели ГМО и обычную картошку с лектином, пусть и на грани самого мягкого порога статистической значимости 0,05.

По аналогии с примером про загаданное число, которое я пытался отгадать, у Пуштаи было как минимум пять подопытных «девушек». Этих «девушек» звали: желудок, тощая кишка, подвздошная кишка, слепая кишка и прямая кишка. Если сделать поправку на пять множественных сравнений, оказывается, что между группами крыс в работе Пуштаи, которые питались генетически модифицированной картошкой и картошкой с добавлением лектина, различия не выходят за рамки ожидаемого случайного разброса. С поправкой Бонферрони самый мягкий порог статистической значимости теперь не $\alpha = 0,05$, а $\alpha = 0,01$, и это меньше, чем полученное значение P , равное 0,041. На самом деле в экспериментах Пуштаи «девушек» было еще больше: не все признаки, которые он исследовал, вошли в статью, хотя это уже не так существенно.

Зато разница между вареной и невареной картошкой в работе Пуштаи осталась значимой даже после учета поправки на множественные сравнения. И действительно, варка обезвреживает лектины, поэтому вареная картошка оказывает на организм крыс иное воздействие, чем

сырая. Стоит отметить, что другие множественные сравнения, возникшие в результате того, что изучались отличия между вареной картошкой и сырой, с лектином и без лектина, генетически модифицированной и немодифицированной, были учтены в использованном стандартном статистическом тесте.

Британское королевское общество провело независимую экспертизу работы Пуштаи^[150] с участием шести независимых специалистов, чьи области знаний покрывали сферы статистики, клинических испытаний, физиологии, вопросов питания, генетики, развития и иммунологии. Эти и другие эксперты отметили^[151], что эксперименты Пуштаи не были слепыми, то есть экспериментатор мог повлиять на результаты (как в истории с Бенвенистом), и нашли в них ряд других изъянов. Однако достаточно сделать аккуратный статистический анализ, чтобы показать, что, даже несмотря на всевозможные огрехи, данные, полученные Пуштаи, скорее показывают отсутствие значимых отличий между ГМ и не ГМ картошкой.

На почве вызванного данным исследованием скандала Пуштаи был отстранен от должности в институте, где он работал. С одной стороны, мне бы хотелось заступиться за него: ошибки, допущенные в ходе исследования и в интерпретации результатов, не обязательно указывают на его недобросовестность. С другой стороны, причина устранения Пуштаи была не в том, что он получил «неудобные научные результаты» или плохо работал.

Еще до того, как обсуждаемая статья прошла рецензию и была опубликована, Пуштаи выступил на телевидении, где высказал свои подозрения о вреде ГМО. То, что выступление на ТВ предшествовало публикации научной статьи, негативно отразилось на репутации института, в который посыпались звонки от журналистов, государственных деятелей, представителей индустрии и возмущенных ученых. Публичное выступление оказало влияние и на принятие статьи в журнал. Один из рецензентов статьи Пуштаи написал, что работа содержит существенные недостатки, но «чтобы избежать подозрения в заговоре против Пуштаи и дать коллегам возможность увидеть данные собственными глазами», ее стоит опубликовать^[152].

Перейдем к следующему исследованию, в котором было заявлено о возможном нежелательном эффекте ГМО. Оно было опубликовано в 2011 году в *Journal of Food Sciences*^[153] и тоже получило широкую общественную огласку. В статье утверждалось, что бактерии рода

Lactobacillus (молочнокислые бактерии) обнаруживаются в большем количестве в слепой кишке самцов крыс, которых кормили обычным рисом, по сравнению с кишкой самцов крыс, у которых 70% корма составлял ГМ рис ($P < 0,05$). На самках крыс эффект не воспроизводился. В этой работе имело место 42 множественных сравнения: независимо рассмотрели два пола крыс (у самок эффекта не обнаружили), семь микробиологических параметров, три разных схемы питания ГМ рисом.

Применив поправку Бонферрони, пересчитав уровень значимости и P , мы приходим к следующему выводу: никаких статистически достоверных отличий между крысами, которых кормили обычным и ГМ рисом, не обнаружено. Мы не можем принять выводы авторов о том, что «ГМ рис оказывает комплексное влияние на микрофлору слепой кишки и это может иметь отношение к здоровью организма». Но взглянем на это по-другому: авторы перебрали кучу микробиологических параметров и достоверных эффектов, связанных с употреблением ГМ корма, продемонстрировать не смогли.

Авторы еще одной работы [\[154\]](#) утверждали, что самки свиней, которых кормили генетически модифицированной кукурузой, имеют более крупные (в среднем на 25% по массе) матки по сравнению со свиньями, которые ели обычную кукурузу ($P = 0,025$). Авторы также сравнивали вес почек, сердца, печени, селезенки, легких, желудка и яичников. Это значит, что множественных сравнений было восемь и порог статистической значимости должен быть $\alpha = 0,05/8 = 0,00625$. То есть наблюдаемые отличия статистически не достоверны.

Авторы также заявляют, что у свиней, которых кормили ГМ кормом, в 2,6 раза чаще встречалось серьезное воспаление желудка ($P = 0,004$) по сравнению с контрольной группой. Если рассмотреть отдельно самцов и самок, эффект был статистически достоверным в случае обоих полов. У самцов серьезное воспаление случалось в 4 раза чаще ($P = 0,041$), а у самок в 2,2 раза чаще ($P = 0,034$). В ходе исследования независимо рассматривались патологии почек, сердца, печени, селезенки, кишечника, яичника, легочная пневмония, перикардит и абнормальные лимфатические узлы. Потребовалось разделение патологий на несколько групп: легкие, умеренные и серьезные воспаления желудка, эрозия и три типа язв. Причем такое разделение было важным для авторов, ведь если объединить случаи умеренного и серьезного воспаления желудка, достоверные отличия между группами свиней исчезают даже при пороге значимости $\alpha = 0,05$.

В итоге было проведено как минимум 17 попарных сравнений. В лучшем случае исправленное значение $\alpha = 0,05/17 = 0,0029$, и даже

значение $P = 0,004$, полученное для серьезного воспаления желудка, оказывается статистически недостоверным. Любопытно, что авторы также измеряли 17 биохимических показателей, но никаких существенных отличий между группами свиней не обнаружили (то есть множественных сравнений было еще больше). Мы приходим к выводу, что исследователи не смогли продемонстрировать никаких достоверных отличий между свиньями, которые ели и не ели ГМ корм.

В 2014 году была опубликована статья, авторы которой сравнили содержание питательных веществ и микроэлементов в генетически модифицированной, обычной и «натуральной» (органической) сое^[155]. Согласно их данным, в «натуральной» сое по сравнению с ГМ соей было больше белка ($P = 0,003$), неорганических соединений ($P = 0,005$), всех незаменимых аминокислот ($P = 0,037$) и из них в отдельности лизина ($P = 0,002$). Кроме того, в «натуральной» сое было больше аргинина ($P = 0,04$), бария ($P = 0,00005$) и цинка ($P = 0,0002$), но меньше пальмитиновой кислоты ($P = 0,046$), насыщенных жирных кислот ($P = 0,001$), линолевой кислоты ($P = 0,01$) и селена ($P = 0,0003$). Всего в работе приводилось 35 сравнений, которые необходимо учесть. После поправки уровень значимости α становится равным $0,05/35 = 0,00142$, и остаются только четыре статистически достоверных отличия.

Во всех случаях достоверных отличий (и в целом) ГМ соя оказалась намного ближе к обычной сое, чем «натуральная». То есть мы говорим об отличиях между «натуральным» и обычным продуктом, а не об особых качествах ГМ сои. В «натуральной» сое по сравнению с ГМ и обычной соей больше бария. Этот достоверный результат в статье не обсуждается. Можно предположить, что барий не стали обсуждать в связи с некоторыми его сомнительными качествами. В высоких дозах этот элемент считается токсичным^[156], способным вызывать нарушения сердечного ритма^[157] и паралич^[158]. Это происходит потому, что барий умеет нарушать работу клеточных каналов^[159], которые играют важную роль в работе нервных клеток. Впрочем, справедливости ради отметим, что количество бария в такой сое все равно невелико, поэтому едва ли подобные отличия имеют значение для потребителей. Как говорил Парацельс: «Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости, одна лишь доза делает яд незаметным».

В «натуральной» сое больше цинка, который тоже может быть токсичен в высоких концентрациях^[160], а еще в ней меньше селена, который, согласно некоторым исследованиям, полезен, так как имеет противораковые свойства^[161]. Эти потенциально негативные качества

органической сои в статье тоже не обсуждаются. Полезно ли употреблять продукт со сниженным содержанием насыщенных жирных кислот — вопрос, на который пока нет четкого ответа в научной литературе^{[162][163]}.

Поправка на множественные сравнения отсутствовала в еще одной работе, на которую часто ссылаются противники ГМО. В 2008 году Мануэла Малатеста^[164] и ее соавторы опубликовали статью о том, что у мышей, которые на протяжении двух лет (от рождения) ели ГМ сою, отмечены изменения в белковом составе печени по сравнению с контрольной группой. Все мыши, которые ели ГМО, дожили до конца эксперимента. Более того: никаких значительных патологий печени не было обнаружено ни у одной мыши.

Но авторы решили на этом не останавливаться и проанализировали содержание в печени более тысячи различных белков и еще несколько десятков других параметров. Сравнив некоторые проанализированные параметры, они нашли статистические отличия между группами (вплоть до $P < 0,001$). После поправки на множественные сравнения все эти различия перестают быть достоверными. Но даже если бы нашлись какие-то достоверные отличия между группами крыс — что с того? Допустим, состав пищи немного изменился, и печень, участвующая в обмене веществ, изменила характер своей работы. Сравните мышей, которые ели два сорта сои, и возможно, что без всяких ГМО вы получите куда большую разницу.

Работу Сералини я специально оставил напоследок. В данной работе авторы решили и вовсе пренебречь статистическим анализом. Зачем, если журналисты не будут читать статью дальше названия и аннотации? К чему порой приводит подобное пренебрежение, можно продемонстрировать следующим примером. Представьте, что у вас есть обычная монетка. Вы подкинули ее десять раз и увидели, что монетка выпала решкой два раза из десяти. После этого вы взмолились Тору, скандинавскому богу грома и бури, и попросили его, чтобы решка выпадала чаще. В следующем эксперименте решка выпала семь раз из десяти. И вот вы уже пишете научную статью, в которой заявляете, что молитва Тору в три с половиной раза увеличила шанс выпадения решки! Бог Тор не только существует и отвечает на молитвы, но и управляет монетками!

Никого не должно смущать, что обе серии бросков прекрасно вписываются в рамки предположения, что монетка в обоих случаях была одинаковая и абсолютно безупречная, а различия между сериями случайны. Ирония заключается в том, что логика в работе Сералини абсолютно аналогична! Разбор статьи Сералини будет излишне подробным. Но это,

возможно, лучшая в истории науки демонстрация того, как не стоит проводить исследования.

Сералини взял 100 самцов и 100 самок крыс. Каждую сотню крыс случайным образом разбили на 10 групп по 10 крыс. Шесть групп каждого пола получали в своем рационе либо 11, либо 22, либо 33% ГМ кукурузы, устойчивой к гербициду «Раундап» (*Roundup*). Им поливали при выращивании кукурузу, предназначенную в пищу трем из этих шести групп. Из оставшихся четырех групп три получали обычную кукурузу и воду с разной концентрацией «Раундапа». В рацион крыс десятой, контрольной группы входила обычная кукуруза.

За животными наблюдали два года. В случае потери 25% массы тела, развития больших опухолей (более 25% массы тела) или кровоизлияний крыс досрочно усыпляли. При вскрытии изучались самые разные ткани и органы. Я перечислю все, чтобы можно было оценить количество сравнений: мозг, кишечник, сердце, почки, печень, легкие, яичники, селезенка, яички, надпочечники, придатки яичек, предстательная железа, вилочковая железа, матка, аорта, мочевого пузырь, кости, двенадцатиперстная кишка, пищевод, глаза, узлы подвздошной кишки, тонкая кишка, лимфатические узлы, лимфотетическая система, молочные железы, поджелудочная железа, парашитовидная железа, пейеровы бляшки, гипофиз, слюнные железы, седалищный нерв, кожа, спинной мозг, желудок, щитовидная железа и трахея. Вроде ничего не забыл.

Авторы статьи пишут, что в контрольной группе средняя продолжительность жизни самцов составила 624 ± 21 день, а самок — 701 ± 20 дней, плюс 5 недель, которые составляли возраст животных на начало эксперимента, и еще 3 недели стабилизационного периода, когда крыс не подвергали экспериментальным воздействиям. Предполагается, что после этого «среднего» возраста крысы умирали от старости, а преждевременные смерти наступили из-за патологий. Здесь есть свои нюансы, но давайте считать, что до сих пор все сделано правильно.

До указанного «среднего» возраста погибло 30% самцов и 20% самок из контрольной группы. Но, пишут авторы, в некоторых группах крыс, которые ели ГМО, смертность достигала 50% для самцов и 70% для самок! Никакого статистического анализа, как уже упоминалось, в статье не приводится, поэтому мы сделаем его сами. Давайте подыграем Сералини и подберем группы так, чтобы разница между ними была наибольшая. Такая наблюдалась между самками из контрольной группы и группы, которая ела корм с 22% содержанием ГМ кукурузы. Любопытно, что в группе, где корм включал 33% ГМ кукурузы, смертность оказалась ниже. В контрольной

группе умерли 2 крысы, 8 выжили. В группе с 22% ГМ корма умерли 7 крыс, 3 выжили.

Для подсчета Р-значения используем тест, который называется двусторонний тест Фишера (другие тесты дадут похожие результаты). Этот тест оценит вероятность по случайным причинам получить такие же или большие отличия при условии, что верна нулевая гипотеза: смертность в группах крыс одинаковая. Эта вероятность равна 0,0698 ($P = 0,0698$), а значит, даже по самым мягким статистическим критериям отвергнуть нулевую гипотезу на основании этих данных нельзя.

То есть даже самое большое отличие между группами крыс, которое мы наблюдаем в работе Сералини, является недостоверным с точки зрения статистики и объясняется случайным разбросом данных. Это без учета того, что имело место двенадцать множественных сравнений: разница могла быть получена между контрольной группой и любой из шести групп крыс каждого пола, которых кормили ГМО.

Теперь сравним два верных утверждения, из которых одно может ввести в заблуждение. Первое принадлежит Сералини: «В некоторых группах крыс, которые ели ГМО, смертность достигала 50% для самцов и 70% для самок, а в контрольных группах 30% и 20%». Второе получено с учетом статистического анализа: «Ни в одной группе крыс, которые ели ГМО, не было статистически значимых отличий в смертности по сравнению с контрольной группой».

Если бы эффект от питания ГМО действительно существовал, мы бы ожидали, что смертность крыс будет зависеть от количества ГМ кукурузы в корме, но, как мы видели, это не так. Для самцов наибольшая смертность наблюдалась в группе, которая ела корм с 11% ГМО, для самок — с 22% ГМО. Кроме того, к двум утверждениям можно добавить третье: «В некоторых группах самцов крыс, которые ели ГМО, смертность была 10%, то есть в три раза ниже, чем в контрольной группе». Но эта фраза в статью не вошла.

Наименьшая смертность (10%) отмечена в группах самцов крыс, получавших 22% и 33% ГМ кукурузы, а также в группе самцов, которые не ели ГМО, но получали максимальную концентрацию «Раундапа» с водой. Получается, что, если пренебречь статистическими тестами, как это сделал Сералини, и использовать аргумент молитвы к богу Тору, ГМО (и «Раундап») увеличивают продолжительность жизни самцов крыс!

Но на этом разбор статьи Сералини не заканчивается! По мнению авторов, упоминания достоин тот факт, что у первых двух самцов, умерших в группах с ГМ питанием, были диагностированы опухоли почек, масса

которых превышала 25% массы тела. Чтобы оценить важность этого наблюдения, полезно знать, что наблюдаемый тип опухолей свойственен молодым животным и редко встречается у взрослых особей. А также, что, по имеющимся оценкам, 2,2% крыс изучаемой линии имеют это заболевание^[165]. Если вероятность возникновения опухоли по случайным причинам у одной крысы составляет 2,2%, то хотя бы у двух крыс из шестидесяти (а именно таким было общее количество самцов в экспериментальных группах) опухоль возникнет с вероятностью 38%.

С учетом размера контрольной группы (10 особей) вероятность, что опухоль не появится ни у одного из животных, равна 80%. Перемножив эти вероятности, мы узнаем, каковы шансы, что хотя бы у двух крыс из шестидесяти, получавших ГМО, обнаружат опухоль, а все крысы из контрольной десятки останутся здоровыми. Такая вероятность составляет примерно 30%, что отнюдь не мало. Опять мы видим, как статистика объясняет «замечательное» наблюдение.

Неудивительно, что крысы с описанным недугом первыми откидывают лапки, — ведь опухоль появляется в раннем возрасте. И даже если крыса от нее не умрет, животное усыпят согласно протоколу исследования, как только масса опухоли превысит 25% массы тела. Снова сравните два верных утверждения, из которых одно вводит читателя в заблуждение. Сералини пишет: «Интересно отметить, что у первых двух самцов, умерших в группах, поедавших ГМО, были диагностированы опухоли почек массой более 25% массы тела». Статистика поясняет: «Количество опухолей почек в группе крыс, которые ели ГМО, не превосходит ожидаемого количества опухолей данного типа для данной линии крыс».

Авторы приводят утверждение, что смертность самок на ГМО диете была в 2–3 раза выше, чем в контрольной группе. Из десяти самок контрольной группы преждевременно погибли две. В группах, которые ели ГМО, преждевременно погибли 29 из 60 крыс. Вероятность получить такое же или большее отличие между группами по случайным причинам равна 0,168, что не преодолевает даже самый мягкий порог статистической значимости.

Сравните два верных утверждения, из которых одно вводит в заблуждение. Сералини пишет: «Среди самок, которые ели ГМО, было в 2–3 раза больше смертей, чем в контрольной группе». Статистика поясняет: «Статистически значимых различий между смертностью в группе самок, которые ели ГМО, и группе самок, которые не ели ГМО, не обнаружено».

Помните огромный список органов, который анализировался в данной работе? Разумеется, среди множества разных органов наверняка найдутся

такие, в которых у одной группы будет больше опухолей, чем у другой, — по совершенно случайным причинам. Сералини приводит только шесть комбинаций органа и пола крысы, а все остальные данные заматаются под ковер. Куда делись результаты по еще десяткам органов? Подозреваю, что те органы, в которых у крыс, употреблявших ГМО, обнаружилось меньше патологий (не потому, что ГМО предотвращают патологии, а потому, что так велит статистика), не были представлены. Ведь это был бы абсурд! Мы все-таки вред, а не пользу ГМО доказываем! Хотелось бы взглянуть на данные по всем органам, но вот сюрприз: Сералини отказался их предоставить, когда его об этом попросили!

Остается посмотреть на те данные, что отобрал сам Сералини. Самое большое из обнаруженных различий заключалось в частоте патологий печени. В контроле две крысы имели патологии печени, а в группах, которые ели ГМО, — 30 крыс из 60. Этот результат не является статистически достоверным ($P = 0,076$). А мы ведь даже не учли, что в исследовании смотрели на патологии десятков органов, причем крыс разного пола рассматривали отдельно.

Сравните два верных утверждения, из которых одно вводит читателя в заблуждение. Сералини пишет: «Крысы-самцы, которые ели ГМО, в два раза чаще имели патологии печени». Статистка поясняет: «Статистически достоверных различий в количестве патологий печени или каких-либо других органов между крысами, которые ели или не ели ГМО, не обнаружено».

В конце статьи приводятся шокирующие изображения крыс, которые ели ГМО и получили страшные опухоли на половину тела. Эти фотографии производят впечатление на тех, кто никогда в жизни не видел других крыс, которые выглядят так же или даже хуже, но никогда ГМО и не пробовали. Как выглядели крысы с опухолями из контрольной группы, Сералини нам не показывает. А такие крысы были, как видно из результатов исследований. Сделав аналогичное наблюдение, профессор Тревакас задается вопросом: насколько этично держать крыс в таких условиях исключительно ради того, чтобы получить снимки, которые можно использовать разве что только для пропаганды?

Крыс с опухолями не могло не быть, ведь линия крыс *Sprague-Dawley*, которую использовал Сералини, была выведена специально для изучения процесса появления рака у млекопитающих! Это крысы с чрезвычайно высокой частотой появления опухолей. В течение 18 месяцев раковые опухоли образуются примерно у 45% крыс^[166] (упомянутые ранее 2,2% касались конкретного типа опухолей почек). Но фотографии этих крыс до

сих пор показывают по телевизору в различных передачах и фильмах о вреде ГМО.

Создается впечатление, что авторы ставили целью не разобраться в том, как ГМО действует на крыс, а рассказать историю пострашнее — и в этом они преуспели. Несмотря на очевидную ангажированность, подтасовки и намеренное выискивание закономерностей, подтверждающих вред ГМО, Сералини не смог показать ни одного статистически достоверного отличия между группами крыс, которые ели ГМ корм, и контрольной группой.

Продолжу цитировать профессора Треваваса: «Наука требует беспристрастной подачи информации. Эта статья и опубликовавший ее журнал серьезно подрывают доверие к научному знанию, основанному на доказательствах. Дабы исправить положение, статью необходимо отозвать, а авторам надлежит извиниться за то, что ввели в заблуждение общественность и научное сообщество. Я твердо намерен направить запрос в библиотеку моего университета, чтобы она больше не принимала журналы издательства *Elsevier* или конкретно этот журнал, если таковы стандарты их работы. Идеология и политика должны оставаться за пределами научного исследования, или мы все пострадаем»^[137].

Может, конечно, и не стоило так подробно расписывать ошибки в работе Сералини, особенно учитывая, что не каждый в полной мере оценит надругательство над наукой, учиненное этим исследователем. Но я попытался показать, что разговор об ошибках в статье из научного журнала не сводится к слепому неприятию и отрицанию. Критики, внимательно прочитали статью, ознакомились с доводами авторов и нашли серьезные ошибки, существование которых можно подтвердить соответствующими выкладками.

Когда работу Сералини отозвали^[124] (статью убрали с сайта, а вместо нее опубликовали письмо о том, что статья больше не числится в журнале), исследователь попытался подать на журнал в суд. Его сторонники писали, что отзыв статьи — это козни производителей ГМО. Естественно, они не стали разбираться в том, за что работу критиковали. Вскоре статья Сералини была переопубликована уже в новом, на этот раз никому не известном журнале, который называется *Environmental Sciences Europe*. Статья вышла без рецензий и исправления ошибок. В ней те же самые крысы и то же пренебрежение статистикой и научным методом. Журнал *Nature* опубликовал заметку, в которой было отмечено, что смена журнала не убеждает критиков в способности ГМ кукурузы вызывать болезни крыс.

Часто журналисты получают копии важных научных работ до публикации под соглашение о неразглашении. Благодаря этому они имеют возможность заранее подготовить статьи, проконсультироваться со специалистами, но не имеют права раньше назначенного времени публиковать свои материалы. Это нормальная практика, но в случае работы Сералини соглашение было необычным. Журналистов, получивших заранее копии статьи, заставили подписать соглашение, что при подготовке материалов они не будут консультироваться с экспертами со стороны. Это привело к волне публикаций с заголовками в стиле «Ученые доказали опасность ГМО» или «ГМ кукуруза вызывает рак», не сбалансированных комментариями независимых специалистов.

Одновременно с выходом статьи Сералини выпускает фильм с устрашающим названием «Мы все подопытные».

Разумеется, эта пиар-кампания, пародирующая научную деятельность, существенно повлияла на общественное мнение о безопасности генной инженерии. К тому времени, как эксперты подтянулись и нашли в работе многочисленные ошибки, ущерб уже был нанесен. «Ложечки нашлись, а осадок остался».

Вообще статей, описывающих опасности ГМО, на удивление мало, учитывая общее количество публикаций про такие организмы: только за последние десять лет опубликовано более полутора тысяч исследований^[167]. Если мы с таким же старанием и рвением попытаемся проверить безопасность чего-нибудь совсем безобидного, например обычных бананов, мы наверняка по чистой случайности наткнемся на какие-то потенциальные эффекты от их употребления или выращивания, которые можно будет назвать «нежелательными». Даже если на самом деле таких эффектов нет.

При этом достаточно лишь одной низкокачественной работы о вреде ГМО или одного ложноположительного результата, чтобы поднять массовую истерию и похоронить труды тысяч ученых и сотен популяризаторов науки. Социальные последствия не исправят никакие разборы, отзывы статей из журналов и указания на отсутствие воспроизводимости результатов. Поэтому, когда вы снова услышите громкие слова об ученых, которые доказали вред ГМО, задайте себе вопрос: а не очередной ли это Сералини?

Завершая краткий экскурс в статистику, я бы хотел затронуть еще одну интерпретацию понятия «вероятность». В байесовской статистике вероятность определяется не как частота какого-то события, а как степень уверенности в истинности суждения. Гипотезы не строго отвергаются на

основании статистических тестов — им приписываются вероятности. Попробуем продемонстрировать ситуацию, когда классическая статистика с ее Р-значениями проигрывает байесовской.

Представьте, что пациент прошел тест на ВИЧ. Этот тест с вероятностью 96% правильно определяет наличие или отсутствие данного вируса. Тест показал, что пациент ВИЧ-положительный. Вероятность случайной ошибки здесь меньше, чем порог статистической значимости α (0,05). Означает ли это, что нам стоит отвергнуть нулевую гипотезу, принять альтернативную — что пациент инфицирован — и предложить ему срочно лечиться? Казалось бы, да. Но байесовская статистика предлагает посмотреть и на саму вероятность быть зараженным. По данным ВОЗ, в России ВИЧ-инфицированы около 1% населения, но это меньше, чем вероятность ошибки в тесте!

Действительно, из 100 тысяч человек 1000 будут ВИЧ-инфицированы. Из 99 тысяч здоровых людей 95040, пройдя тест, получают отрицательный результат и 3960 — положительный. Из 1000 зараженных 960 получают положительный диагноз, а 40 — отрицательный. Из 4920 ВИЧ-положительных только 960 человек на самом деле заражены, то есть с вероятностью больше 80% наш пациент окажется здоровым! Поэтому очень важно пройти повторное тестирование, желательно независимыми методами. Только когда вероятность ошибки станет меньше, чем вероятность верного диагноза, имеет смысл начинать переживать всерьез. Первый тест является веским основанием для проведения второго, но не является приговором. Отмечу, что цифры я использовал приблизительные, а реальные тесты могут иметь точность отличную от приведенной.

В случае с ГМО потребуются очень веские доказательства вреда, чтобы перевесить массу противоречащих этому экспериментальных данных и знаний в области молекулярной биологии. Но не стоит забывать, что генная инженерия — это технология. Функция гена, который внедряется в геном организма, определяет эффект, а не сам процесс генной модификации. Если мы перенесем в геном растения ген, отвечающий за синтез токсина, — мы получим ядовитое растение. Но это не означает, что вся технология порочна или чем-то хуже обычной селекции, как норовят представить многие противники ГМО. Только Арпад Пуштаи пытался обосновать, что сама генная модификация, независимо от переносимого гена, может быть опасна, но в итоге скорее показал обратное. Так или иначе, неспособность даже самых ярых противников генной инженерии продемонстрировать опасность ГМО является косвенным, хоть и не главным аргументом в пользу безопасности этих организмов.

Глава 8

Корпорации монстров.

Транснациональные корпорации, индустрия органических продуктов

Многие противники ГМО противопоставляют транснациональные корпорации, занимающиеся генной инженерией, и маленькие фермерские коллективы, производящие «натуральные продукты». Понятно, на чьей стороне будут симпатии. Иногда добавляют, что создание ГМО является частью тайного заговора, в котором, кроме корпораций монстров, задействованы «Госдеп США», «мировое правительство» или, в самых запущенных случаях, инопланетяне и прочие рептилоиды. Цель заговора — получение сверхприбыли, мировое господство или геноцид какого-нибудь народа, например русского. Причем сторонников последней версии почему-то не смущает, что коварный Госдеп травит с помощью ГМО в первую очередь свиней, коров и цыплят, а во вторую — американцев.

Каждую из этих версий совершенно серьезно высказывали достаточно известные личности, например некоторые депутаты Государственной думы Российской Федерации. Приняв позицию сторонника теории заговора, легко прийти к выводу, что все ученые и научные журналисты, редакторы научных журналов и рецензенты, официальные представители Всемирной организации здравоохранения и другие люди, поддерживающие развитие генной инженерии, подкуплены. Верить им всем нельзя, а приводимые ими аргументы можно смело пропускать мимо ушей, какими бы содержательными они ни были. Лучше сразу идти вытапывать экспериментальные посевы генетически модифицированных растений. Людей, уверовавших в теорию заговора, переубедить очень сложно. Но им можно дать то, что они любят больше всего на свете, — другую теорию заговора, а может, даже три или четыре.

Владимир Ленин писал: «Когда не сразу видно, какие политические или социальные группы, силы, величины отстаивают известные предложения, меры и т. п., следует всегда ставить вопрос: кому выгодно?» Относиться к этой идее нужно осторожно, иначе можно прийти к забавным выводам. Стоят ли за движением против вакцин производители лекарств от тех инфекций, которые вакцинами предотвращаются? Или, может быть,

тайный заговор гробовщиков и патологоанатомов? Стоят ли за исследованиями о пользе бега продавцы беговых дорожек? Есть ли тайное лобби молочников, навязывающих тезис о пользе молока? Или заговор фермеров из теплых стран, отстаивающих пользу фруктов?

Понятно, кто может выиграть от продажи ГМО — компании, их производящие. Больше всего критики достается *Monsanto*. Эта компания имеет впечатляющие доходы, существенную часть которых получает за счет продажи семян генетически модифицированных растений, созданных по запатентованным технологиям. Стоимость компании *Monsanto* на 2015 год составляет примерно 57 миллиардов долларов. Ее главный конкурент, чуть менее известная швейцарская компания *Syngenta*, стоит примерно 32 миллиарда.

Критикуют *Monsanto* не только за производство ГМО, но и за ее темное прошлое. Во время войны во Вьетнаме в 1961–1971 годах эта компания производила «Агент-Оранж» — смесь гербицидов и дефолиантов (веществ, вызывающих опадение листьев), которую американские военные использовали для уничтожения джунглей, чтобы облегчить обнаружение вьетнамских военных. В результате применения этой смеси был нанесен огромный ущерб окружающей среде. Более трех миллионов гектаров были поражены, растительность на этих территориях лишилась листвы, и существенная ее часть погибла. К сожалению, постановление ООН, запрещающее использование веществ, направленных на изменение окружающей среды и имеющих долгосрочный эффект, вступило в силу только в 1978 году. Кроме того, оказалось, что один из гербицидов, входящих в состав «Агент-Оранжа», в ходе производства был загрязнен диоксином — токсичным для людей веществом, вызывающим рак и нарушения эмбрионального развития. Здоровье приблизительно миллиона вьетнамцев серьезно пострадало от применения этого оружия.

Несложно догадаться, что в мои задачи не входит защита компании *Monsanto*. Впрочем, справедливости ради нужно отметить, что мало кто предъявляет на тех же основаниях претензии к компании *Boeing*, производившей бомбардировщики Б-52, сбрасывавшие тот самый «Агент-Оранж» (и напалм) на территории Вьетнама. Мало кто отказывается от одежды *Hugo Boss* из-за того, что эта компания делала униформы для нацистов во время Второй мировой войны. Кроме того, полезно понимать, что разработкой ГМО на самом деле занимаются далеко не только *Monsanto* и *Syngenta*.

Есть по меньшей мере десяток коммерческих компаний и десятки государственных научных институтов, разрабатывающих новые,

улучшенные с помощью генной инженерии растения и микроорганизмы с целью их внедрения. Возьмем Китай, где принят курс на интенсивное развитие генной инженерии. В этой стране государство призывает ученых просвещать население о том, что такое ГМО и почему их не нужно бояться. В Пекинском университете разработаны устойчивые к вирусам томаты и сладкий перец, а в Южно-Китайском сельскохозяйственном университете — папайя с аналогичным свойством. В Китайской академии сельскохозяйственных наук разработан устойчивый к вредителям хлопок; в Хуачжунском сельскохозяйственном университете сделали устойчивым рис, а также создали томаты, которые меньше портятся при транспортировке.

В США разработкой генетически улучшенных сортов занимаются Корнелльский, Гавайский, Флоридский университеты и другие учреждения. В Индии — Центральный институт изучения хлопка и Университет сельскохозяйственных наук Дхарвада. Даже в Иране есть Институт исследования сельскохозяйственных биотехнологий, разработавший сорт риса, устойчивый к вредителям. В 2015 году британский исследовательский центр Лаборатория Сейнсбери получил государственный грант в размере 841 тысячи фунтов стерлингов на разработку ГМ картофеля с восемью новыми генами. Три гена устойчивости к грибковому заболеванию фитофторозу. Два гена, препятствующие заражению нематодами. Три гена, снижающие выработку сахаров, аминокислоты (аспарагина), при термической обработке которой может образовываться канцероген, и фермента, приводящего к появлению темных пятен на картофеле.

В России разработкой генетически улучшенных сортов занимается центр «Биоинженерия» Российской академии наук (РАН). Там сделали несколько устойчивых к вредителям сортов картофеля. Кроме того, разработки, имеющие прикладной потенциал, ведутся в лаборатории экспрессионных систем и модификации генома растений «БИОТРОН» в Институте биоорганической химии РАН, в лаборатории генной инженерии растений Института цитологии и генетики СО РАН в Новосибирске и в ряде других научных лабораторий. Важное направление генной инженерии, актуальное для России, — создание морозоустойчивых сортов растений, например картошки для выращивания на севере страны. Можно ли записать все перечисленные организации и всех ученых, которые в них работают, в агенты корпораций, Госдепа и мирового правительства — решайте сами.

Куда интереснее другой вопрос: кто бы мог стоять за кампанией,

направленной против использования генной инженерии в сельском хозяйстве? Почему больше всего критики поступает в адрес генетически модифицированных растений, а не микроорганизмов? А ведь, скажем, инсулин, создаваемый генетически модифицированными микроорганизмами, колют миллионы диабетиков! Казалось бы, сколько страшилок можно придумать на этот счет! Кроме того, бактериям гораздо легче убежать в дикую среду или обменяться генами с другими бактериями. Но пишут в основном не про них, а про «страшную кукурузу, вызывающую рак».

Отметим, что сегодня компании, производящие ГМО, зарабатывают не на пустом месте. Они предлагают коммерчески успешные инновационные продукты. Серьезными конкурентами этих компаний являются не столько маленькие фермерские кооперативы, сколько крупные транснациональные корпорации, производящие и продающие «натуральные» продукты без ГМО. Профессор Мичиганского университета Филипп Ховард вот уже много лет изучает, как устроен рынок продовольствия. В частности, он составил и опубликовал схему^[168], на которой изображены крупнейшие компании, производящие «натуральную» еду, и корпорации, которые их приобрели в период с 1997 по 2014 год. Речь идет о многих десятках крупных компаний. Давайте пройдемся по некоторым примерам, которые он приводит.

В 2014 году компания *Coca-Cola* купила за 1,25 миллиарда долларов 10% компании *Keurig Green Mountain*, занимающейся продажей органического кофе. В 2014 году доход *Keurig* составил 4,7 миллиарда долларов США. Кроме того, корпорации *Coca-Cola* принадлежит компания, производящая органические соки *Odwalla*, купленная в 2001 году за 181 миллион долларов. Компания, производящая органический чай *Honest Tea* («Честный чай»), в 2004 году продала за 53 миллиона долларов 40% своих акций, а в 2011 году была полностью куплена все той же компанией *Coca-Cola*.

Компания *Naked Juices*, производящая натуральные соки, с 2006 года принадлежит компании *PepsiCo*. На момент сделки продажи *Naked Juices* составляли около 150 миллионов долларов в год. Многие другие крупные компании, производящие органическую еду, принадлежат таким транснациональным гигантам, как *Kellogg*, *Hershey Foods*, *Danone*, *Nestle*. Множество разных производителей биопродукции входит в компанию *Hain Celestial Group*.

Даже компания *Monsanto* решила вложиться в производство новых сортов «натуральных» растений. Они придумали довольно хитроумный

прием: в ряде случаев вместо генной инженерии можно проводить массовый ДНК-анализ семян в поисках того заветного зернышка, в котором спонтанно произошла нужная мутация в том или ином гене. В ходе анализа семя не разрушается, поэтому его можно посадить. Семена полученного растения можно снова анализировать в поисках уже следующей нужной мутации и так далее, пока желаемое генетическое изменение не будет достигнуто. Полученные растения юридически не считаются ГМО, ведь они получены в ходе селекции. Это довольно нелепая ситуация, когда генные инженеры, имея самые современные технологии редактирования ДНК, вынуждены придумывать неудобные обходные пути, чтобы маркировка на продукции соответствовала потребительскому спросу. Представьте, если бы люди боялись жить в домах, построенных с применением подъемного крана, и из-за этого строителям приходилось использовать насыпи, как во времена древних египтян, строивших пирамиды.

В 2012 году продажи органической продукции принесли 81,3 миллиарда долларов, что на 13,5% больше, чем в 2011 году. Для сравнения продажи компании *Monsanto* в 2012 году принесли 13,5 миллиарда долларов, причем в эту цифру входят не только продукты генной инженерии и селекции, но также различные пестициды. Понятно, что стремительный рост спроса на «натуральную» продукцию сложно объяснить новыми технологиями или улучшением качества продуктов. Сама идея органического производства заключается в отказе от инноваций. Уместно предположить, что спрос на «натуральное» рождается благодаря постоянной генерации страха перед всем «ненатуральным».

Приведу очень простую схему для увеличения прибыли любого производителя продуктов питания. Сочиняем правдоподобный миф о том, что X — вредно. Пишем, что наш продукт не содержит X. Выставляем на свой продукт более высокий ценник. *Profit!* При этом совершенно не обязательно доказывать, что X — вредно. Достаточно запустить в общество сомнение, а журналисты сами распространят страшилки. И пусть государства и компании конкурентов тратят миллиарды долларов, а ученые — многие годы на поиск доказательств, что X не опасно.

Даже если появятся сотни исследований о том, что X не вредно, мы всегда можем выразить опасение, что оно скажется на наших детях и внуках. В крайнем случае раз в пару лет можно выпускать одну публикацию (пусть даже самого отвратительного качества), которая поставит безопасность X под сомнение. Это будет достаточным основанием, чтобы заявить: «Сомнения у ученых остались! А значит,

нужна обязательная маркировка продуктов, содержащих X». Если же потребителей все-таки смогут убедить в том, что X безопасно, мы просто объявим виновником всех бед не X, а Y — и запустим схему по второму кругу.

На месте X может быть все что угодно: какой-то консервант, пищевая добавка, технология, метод упаковки. При этом совершенно не важно, что страшилка выдумана на пустом месте. И никого не волнует, что на разоблачение подобных страшилок из научных фондов уходят миллионы долларов, которые могли бы быть потрачены на что-то полезное. Например, на поиск лекарств от болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза или другого нейроде-генеративного заболевания, на разработку новых антибиотиков или методов борьбы со старением.

В предыдущей главе мы подробно разобрали работу Сералини об опасности ГМО. Авторы сайта *GMO Pundit* провели журналистское расследование^[169], в ходе которого была обнаружена финансовая связь между институтом CRIIGEN, где работал Сералини, и французскими компаниями-гигантами *Auchan* и *Carrefour* (более 15 тысяч магазинов, выручка более 90 миллиардов долларов в год). Последняя, как сообщают авторы расследования, организовала кампанию по рекламе своих продуктов «без ГМО» вскоре после публикации работы Сералини. Таким образом, корпорации со своими интересами существуют по обе стороны «баррикад».

Черный пиар прекрасно работает на практике. Вспомним, как три четверти россиян сами признались, что готовы заплатить больше за продукт, если на его упаковке будет указано, что он не содержит ГМО. Неудивительно, что появляются соль, крахмал, вода и даже презервативы с этикетками «не содержит ГМО», хотя в этих товарах нет никаких генов. Неужели кто-то думает, что подобные этикетки клеят из заботы о здоровье граждан?

Однажды мне показали рекламу «экоклубники». «Сушеная, целая, без применения ионизирующего облучения, не содержащая аллергенов и аллергенных добавок, генетически измененных ДНК и белков, без ГМО, сахара, консервантов и красителей», — гласила этикетка. Похоже, что отдел маркетинга собрал практически все проверенные и нечестные способы манипуляции потребителем. Например: «не содержит аллергенов». Простите, это клубника или не клубника? Если у человека аллергия на обычную клубнику, у него будет аллергия и на эту клубнику. Так зачем писать, что она не содержит аллергенов? Единственный способ сделать такую клубнику, которую без опасений могли бы есть аллергики, —

использовать генную инженерию и убрать из генома клубники тот ген, что кодирует белок, вызывающий аллергию, или сделать так, чтобы этого белка производилось меньше. Но тут сказано, что продукт «не содержит ГМО». Так что остается удивляться: что это за клубника, которая не клубника.

Запугивать людей страшилками о ГМО выгодно всем, кто хочет продавать продукты по завышенной цене. Это касается как мелких и крупных органических фермеров, так и транснациональных корпораций, вложившихся в производство «натуральных» продуктов. Я сталкивался с представителями фермерских кооперативов, которые нагнетали страх о вреде ГМО, выступая в телевизионных передачах — и попутно рекламируя свою «более высококачественную» продукцию.

Но есть во всей этой истории еще одна странность. Складывается впечатление, что компания *Monsanto* практически ничего не делает для того, чтобы создать для ГМО положительный образ в СМИ. Да, иногда представители компании публикуют пресс-релизы о том, что ГМО не опасны. Иногда выходят статьи в научных журналах, авторами которых могут быть сотрудники *Monsanto* (хотя и это скорее редкость — большинство исследований ГМО финансируются из государственных бюджетов, в чем легко убедиться, посмотрев на источники финансирования, указанные в публикациях). Но для компании, зарабатывающей миллиарды долларов в год, это выглядит как-то несерьезно — словно они защищают ГМО только для вида. Даже если предположить, что ведутся какие-то тайные закулисные игры, совершенно очевидно, что попытки донести обществу информацию о безопасности ГМО провалились. А что, если *Monsanto* не хочет, чтобы общественное мнение о ГМО изменилось?

Представим себе, что случится с гигантскими производителями ГМО семян, если все их критики прозреют и придут к соглашению, что ГМО не опаснее других продуктов питания? Что, если государства разрешат выращивать любые ГМО и продавать их без маркировок, а к ГМО начнут относиться так же, как к любым организмам, полученным в результате селекции? В краткосрочной перспективе, конечно, акции *Monsanto* вырастут. Но что случится дальше?

Сегодня, если я у себя в лаборатории придумаю и создам новый ГМ сорт растений, устойчивый к вредителям, я не смогу вывести его на рынок своими силами. Я смогу запатентовать идею, показать, что она работает, но не буду в состоянии пройти с ней все необходимые проверки безопасности и бюрократические процедуры, связанные с регистрацией коммерческого ГМ сорта. Мне будет проще продать патент за разумную цену все той же

Monsanto, чем искать миллионы долларов инвестиций и создавать собственную биотехнологическую компанию. Если же жесткого регулирования нет, мне достаточно купить участок земли, сделать посевы и начать продавать семена всем желающим. Я могу перейти от хорошей идеи к независимому бизнесу с минимальными инвестициями и рисками.

Если моя разработка на самом деле хороша, я смогу быстро расширить свой бизнес, купить еще земли, нанять больше сотрудников. Прелесть биологических организмов в том, что они быстро и легко размножаются. Не нужно создавать завод или фабрику. Не нужно создавать их много раз: одно растение может дать любое количество потомков. Это почти как разработка компьютерных программ и приложений! Компания *Google* начиналась в гараже и в течение нескольких лет потеснила гигантов на рынке поисковиков, которые существовали намного раньше и стоили миллиарды долларов. Что, если *Monsanto* не хочет, чтобы ее потеснил биотехнологический аналог *Google*?

Что произойдет, если в России запретят выращивать генетически модифицированные растения? А ведь это совершенно серьезно предлагают некоторые депутаты! В России имеются лаборатории, способные заниматься прикладными разработками в области геномной инженерии, и у нас есть квалифицированные специалисты. При этом геномная инженерия — одна из тех областей, где на основе уже разработанных и опубликованных подходов несложно сделать что-то свое. Запрет на коммерческое использование ГМО приведет не только к отставанию в этой области, экономическим потерям и более интенсивному загрязнению окружающей среды, но также к утечке наиболее мотивированных квалифицированных кадров и перспективных коммерческих идей. Идеи и разработки наших соотечественников будут использованы для создания новых сортов растений, в других странах продолжат импортировать готовый продукт. Может, именно в этом заключается заговор против России?

Обсуждая тех, кому невыгодно развитие геномной инженерии, мы не учли интересы еще одной стороны. Вспомним, что генетически улучшенные сорта, устойчивые к вредителям, позволяют более чем на треть сократить использование инсектицидов на полях. А значит, они угрожают доходам производителей инсектицидов. Среди моих коллег распространено мнение, что именно лобби производителей «ядохимикатов» добивается запрета ГМО в России. Эта гипотеза выглядит правдоподобной, но, как и в случае с другими теориями заговоров, не является строго доказанной.

Выведение ГМ растений, устойчивых к глифосату («Раундап»),

гербициду против сорняков, невыгодно производителям любых других гербицидов. В интернете ходит картинка, на которой изображен человек в защитной маске, опрыскивающий поля. На картинке приведен следующий текст: «Зачем им нужны маски? Для того чтобы защититься от разработанного *Monsanto* химиката, которым поливают нашу пищу? Ой! На самом деле эти люди в масках поливают еду органическими пестицидами? Ну тогда ничего страшного!»

Вот еще одна теория заговора. С помощью глифосата уничтожают незаконные посевы мака в Афганистане и коки в Колумбии. В 2015 году Международное агентство по изучению рака пришло к выводу, что глифосат является вероятным канцерогеном^[170], и власти Колумбии ухватились за удобный предлог, чтобы объявить о прекращении использования этого гербицида для борьбы с производством наркотиков. Очень милая забота о здоровье наркоторговцев, не находите?

К этой наркотической теории заговора можно добавить еще одну новость. В 2015 году генные инженеры получили ГМ дрожжи, производящие вещество S-ретикулин, которое является предшественником морфина — анальгетика с наркотическими свойствами^[171]. Многие тогда удивились, что статья, описывающая получение таких микроорганизмов, оказалась в свободном доступе: что будет, если люди начнут производить наркотики в домашних условиях? Одно из возможных последствий: появление серьезной конкуренции у афганских наркоторговцев. При этом авторов исследования в злом умысле заподозрить сложно: будь у них желание создавать незаконные препараты, вряд ли они стали бы утруждаться научной публикацией. Я, конечно, шучу про лобби наркоторговцев, но, когда начинаешь рассматривать теории заговоров, остановиться очень сложно. Докажите, что такого заговора нет!

Развитие генной инженерии может коснуться рынка удобрений. Уже найдены генетические улучшения, позволяющие растениям более эффективно использовать готовые источники азота в почве, в том числе из разлагающейся органики, и утилизировать их^[172]. Улучшенным растениям нужно меньше азотистых удобрений — значит, они лучше растут, а сельское хозяйство с их использованием наносит меньше ущерба окружающей среде.

Не думаю, что производителям азотистых удобрений очень понравится, если мы научимся превращать обычные сорта растений в сорта, способные фиксировать азот. Атмосфера Земли на 78% состоит из азота, и существуют бактерии, живущие в утолщениях на корнях некоторых

растений, которые умеют этот азот усваивать прямо из воздуха. Например, фиксация азота происходит в клубеньках многих бобовых. Можно попробовать перенести метаболические пути, нужные для фиксации азота, из бактерий в растения, или сделать бактерий, способных фиксировать азот и сожительствовать с теми видами культурных растений, с которыми они в природе не контактируют. Пока что решение этой задачи не найдено, но оно сможет привести к настоящей революции в аграрной сфере.

Есть и другие заинтересованные участники, которые имеют возможность заработать на страшилках о вреде ГМО. К ним относятся некоторые негосударственные организации, связанные с маркировкой, выявлением содержания ГМО в продуктах питания или созданием черных списков продуктов, содержащих ГМО. Они предлагают производителю пройти платную проверку или «внести членские взносы» в ассоциацию какой-нибудь «генетической безопасности». За это производителю разрешают помещать на свои продукты «знак качества» от данной организации. А если производитель отказывается от проверок, его могут занести в черный список. Оказаться в черном списке никто не хочет, ведь это может плохо сказаться на доходах: потенциальные покупатели предпочтут продукцию конкурентов. Поэтому у компаний возникает желание «договориться по-хорошему». Иногда организации, занимающиеся подобной деятельностью, устраивают себе пиар-акции (например, утверждают, что они провели или собираются провести какое-нибудь «крупнейшее исследование ГМО»).

Если компания, помещенная в черный список, попытается подать в суд за ущерб, нанесенный ее репутации, она рискует заработать дополнительную антирекламу, ведь тогда дело получит широкую огласку и о том, что компания теперь в черном списке, узнает еще больше людей. Сработает знаменитый эффект, названный в честь американской певицы и актрисы Барбры Стрейзанд. Она пыталась судиться с фотографом, который без разрешения разместил в интернете фотографию ее дома. До судебного иска фотографию успело посмотреть шесть человек, а через месяц после — более 420 тысяч. Опять-таки проще договориться.

Являются ли перечисленные заинтересованные лица участниками крупных заговоров и существуют ли корпорации монстров? Изобретать теории заговора легко, но к науке они отношения не имеют. Мне нравится принцип бритвы Хэнлона: никогда не приписывайте злему умыслу то, что вполне можно объяснить глупостью. В Советском Союзе травля генетиков со стороны влиятельного академика Трофима Лысенко и его сторонников осуществлялась при поддержке властей и происходила вовсе не из

экономических соображений, а из политических. Это был временный триумф невежества, псевдонауки и заблуждений. Но если кто-то вам скажет, что ГМО — это плохо именно из-за страшных корпораций, расскажите им про другие корпорации, про индустрию «натуральных» продуктов, про производителей инсектицидов, про черные списки, про то, как чрезмерное регулирование ГМО убивает конкуренцию и помогает монополистам.

Глава 9

Галоп амазонки. Мифы о ГМО, безопасность ГМО

Противникам ГМО свойственен стиль полемики, который называют «галоп Гиша» — в честь известного креациониста Дуэйна Гиша. Особенностью такого подхода является перечисление подряд большого количества неточных, ошибочных или не имеющих отношения к делу утверждений, как правило являющихся распространенными клише. В результате оппонент, вынужденный последовательно их опровергать, выглядит непроходимым занудой.

Один из самых известных противников генной инженерии в России — доктор биологических наук Ирина Ермакова. Ермакова читает лекции о вреде ГМО, ее регулярно приглашают на телевидение, и она даже выступала в качестве эксперта в стенах Государственной думы. Она также известна некоторыми довольно забавными и нелепыми утверждениями. Приведу цитату, взятую с ее сайта, где она обосновывает точку зрения, что мужчины произошли от женщин, а точнее — от амазонок-гермафродитов^[173].

«Не исключено, что жестокие сексуальные преступления, совершаемые в основном мужчинами, являются проявлением комплекса утраты родовой функции и, как следствие этого, ненависти к женщинам, которые могут родить. Возможность смены пола, а также тот факт, что значительно больше мужчин, чем женщин, хотят поменять пол на противоположный, вероятно, также связаны с происхождением мужчин от женщин-гермафродитов». Без комментариев.

В этой главе я постараюсь разобрать все основные мифы о вреде ГМО. Существенная часть мифов позаимствована из выступлений Ермаковой.

«ГМО по определению не могут быть безопасны, потому что любое вмешательство приводит к появлению организмов с неизвестными свойствами».

В каждом поколении живых организмов возникают новые мутации. Кроме того, в результате полового процесса образуются новые комбинации уже существующих аллелей генов. В этом смысле любой акт размножения приводит к «появлению организмов с неизвестными свойствами», и

упреки, звучащие в адрес ГМО, можно с тем же успехом адресовать любым живым существам.

Чаще всего мы не знаем, какие новые мутации возникли в отдельно взятом организме, как его гены изменились по сравнению с генами его родителей. Сказались ли они на фенотипе, то есть на признаках организма? Если мы боимся употреблять в пищу организмы с измененными генами, то нам стоит бояться всех организмов без исключения, а не только ГМО.

В природе встречаются и более хитрые примеры изменения ДНК. Ретровирусы умеют интегрировать свой геном в клетки растений, грибов и животных. Бактерии могут усваивать генетическую информацию из окружающей среды и обмениваться друг с другом плазмидами. Бактериофаги переносят гены из одной бактерии в другую. Агробактерии встраивают свои гены в клетки растений. Я уже приводил пример, что сладкий картофель, выведенный селекцией, является трансгенным — то есть содержит работающие гены бактериального происхождения.

Сегодня ученые находят все больше и больше примеров горизонтального переноса генов, когда наследственная информация передается не от родителей к потомкам, а от одного вида к другому, например, через те же вирусы. Обнаружены сотни примеров таких чужеродных генов в геномах различных животных, в том числе и в геноме человека ^{[120][121]}. Перенос генов такого масштаба, какой встречается в природе, в лабораторных условиях пока не проводился. В итоге мы должны либо прийти к выводу, что безопасных для употребления в пищу организмов не бывает, тем самым снизив пафос тезиса о потенциальной опасности ГМО, либо исходить из того, что опасность любого продукта нужно оценивать и исследовать отдельно, независимо от того, ГМО это или не ГМО.

«Раньше тоже были генетические уродства, но не в таком количестве, как сейчас, и это связано с ГМО. В подтверждение можно посмотреть на фотографии детей с врожденными заболеваниями. В развитых странах, где едят ГМО, растет частота и других заболеваний».

Когда утверждают, что количество детей с врожденными заболеваниями растет, обычно не указывают, о каких именно странах и заболеваниях идет речь и каковы тому доказательства. Но даже если и наблюдается рост числа каких-то генетических заболеваний, из этого не следует, что существует причинно-следственная связь между упомянутым процессом и употреблением продуктов, созданных методами генной инженерии.

Корреляции обманчивы и далеко не всегда указывают на причинно-

следственные связи. Есть ли связь между глобальным потеплением и падением числа пиратов? Между возрастающей частотой случаев аутизма и ростом продаж «натуральных» продуктов? Между количеством убийств в США и долей *Internet Explorer* на рынке интернет-браузеров? А ведь подобные корреляции существуют, и некоторые даже опубликованы в научных журналах, пусть и в шутку. Например, в 2004 году в журнале «Педиатрическая и перинатальная эпидемиология» (*Paediatric and Perinatal Epidemiology*) вышла статья под названием «Новые свидетельства в пользу теории аистов»: чем меньше популяция аистов, тем меньше младенцев появляется на свет в изученном регионе^[174]. Помните проблему множественных сравнений? Если долго искать корреляции — какие-нибудь обязательно найдутся.

Нет никаких научных данных, подтверждающих, что употребление продуктов из каких-либо зарегистрированных сортов ГМО увеличивает вероятность генетических заболеваний у новорожденных. Зато есть все основания полагать, что частота некоторых генетических заболеваний зависит от возраста, в котором женщины рожают. Например, частота синдрома Дауна. Во многих странах женщины в среднем рожают все позже, и если в некоторых странах это компенсируется развитием ранней диагностики синдрома Дауна^[175] и иных заболеваний, то в других диагностика развита плохо и частота заболеваний растет.

Вероятно, некоторые наследственные заболевания встречаются все чаще еще и потому, что раньше они были смертельными, а теперь лечатся. Из-за этого дефектные гены активнее передаются следующим поколениям, ведь их носители благодаря современным лекарствам способны выжить и оставить потомство. Да и в целом продолжительность жизни растет, а с ней у нас на глазах растет и частота заболеваний, которые раньше просто не успевали проявиться. Можно провести такую аналогию. Воинственное племя, в котором прежде никто не доживал и до тридцати лет из-за постоянных кровопролитных войн, решает пойти на эксперимент и устроить столетие мирного сосуществования с соседями. Вскоре реформу начинают критиковать: «Раньше от неизвестных причин погибал только 1% населения. А теперь у большинства и зубы выпадают, и волосы седеют, и кожа морщинится, и умираем непонятно от чего!»

Приведенные факторы — не повод отказываться от новых лекарств и других достижений цивилизации, которые спасают жизни. Это повод разрабатывать новые методы, предотвращающие распространение вредных мутаций в популяции. Для этого как раз и можно использовать

генетическую диагностику, искусственное оплодотворение и генную инженерию.

«Были выявлены патологии внутренних органов, образование опухолей, изменение гормонального уровня, бесплодие у животных и человека. В последнее время у людей обнаруживаются просто огромные опухоли, и это связано с ГМО».

Никакой связи между опухолями у людей и употреблением ГМО не обнаружено, а огромные опухоли можно было обнаружить у людей как сто, так и тысячу лет назад. В 2012 году в журнале *Food and Chemical Toxicology* был опубликован обзор^[176], в который вошло 12 исследований употребления ГМО в пищу на нескольких (от двух до пяти) поколениях животных и еще 12 исследований сроком от 90 дней до двух лет. Авторы этого обзора пришли к выводу об отсутствии негативных эффектов ГМО по сравнению с сортами обычных растений.

В 2014 году в журнале *Critical Reviews in Biotechnology* вышел обзор 1783 научных работ, опубликованных за последние 10 лет и посвященных ГМО^[167]. Из них 770 посвящены изучению воздействия ГМ продуктов на людей и животных. В статье делается вывод, что нет никаких научных подтверждений токсичности одобренных к продаже ГМ сортов.

Проверки безопасности ГМО проводились не только в зарубежных странах, но и в России. Надежда Тышко и ее коллеги из Института питания РАМН с 2001 по 2011 год опубликовали более дюжины статей, посвященных изучению безопасности различных продуктов, созданных методами генной инженерии. Никакого вреда ГМО обнаружено не было. В одном таком исследовании^[177] анализировалось 280 взрослых крыс (160 самок и 120 самцов) и 1545 крысят на первом месяце жизни. Животных разбили на две группы, обеспечивая большой размер выборки в каждой группе, а значит, более надежные результаты сравнения. Одна группа получала ГМ корм, а другая была контрольной. Питаться одной лишь кукурузой, какой бы замечательной она ни была, вредно, поэтому ГМ корм давался в максимально допустимом, но безвредном количестве — 31,4% от пищевой ценности порции. Для контроля использовалась изогенная линия кукурузы — то есть та же самая, но не модифицированная. Оценивались особенности как пренатального развития, так и постнатального: параметры зародышей, смертность до и после имплантации в слизистую оболочку матери, физическое развитие и смертность крысят. Все измеренные параметры находились в пределах нормы для данного вида.

Проводились в России исследования и по кормлению ГМ кормом

животных трех поколений. Например, в одном из них анализировалось 630 взрослых крыс и 2837 крысят. При этом групп было не десять, не двадцать, а пять: одна экспериментальная (ее кормили ГМ кукурузой) и четыре контрольные. Крыс из контрольных групп кормили разными сортами кукурузы. И снова никаких негативных эффектов от кормления ГМ кукурузой выявлено не было^[178].

В позапрошлой главе мы подробно разобрали шесть исследований, в которых были сделаны необоснованные выводы об эффектах, связанных с употреблением ГМО животными.

Но это не единственные работы, на которые напрасно ссылаются противники ГМО, в том числе и Ермакова.

Вот, например, статья генетика Вальтера Дёрфлера, опубликованная в 1995 году в журнале *Advances in Cancer Research*^[179]. Для того чтобы понять, о чем эта работа и как ее ошибочно интерпретируют, нужно сказать несколько слов о генной терапии. Наследственные заболевания связаны с тем, что у человека может быть испорчен какой-нибудь ген. Мы можем встроить хорошую копию гена в специально обезвреженный вирус, который доставит ее в клетки больного, что приведет к исправлению наследственного дефекта. Такой способ лечения называется генной терапией и уже активно применяется для лечения ряда заболеваний людей и других животных (или, если вам угодно, людей и животных).

В обсуждаемой статье речь идет о том, что встраивание новых генов с помощью вирусов в геномы млекопитающих может приводить к раковым заболеваниям. Действительно, первые попытки генной терапии, особенно с использованием ретровирусов, нередко вызывали побочные эффекты. Иногда гены встраиваются в хромосому в середину какого-нибудь важного гена или рядом с ним, нарушая его работу, что увеличивает риск развития рака. Например, рак шейки матки в подавляющем большинстве случаев является результатом внедрения в клетки папилломавируса человека — наиболее часто передаваемого половым путем вируса, которым заражены сотни миллионов людей^[180]. Поэтому женщинам рекомендуется от него вакцинироваться.

Сейчас в генной терапии ученые преимущественно применяют сравнительно безопасные аденовирусы, что позволяет свести риски побочных эффектов к минимуму. Аденовирусы, как правило, никуда не встраиваются. Они просто проникают в ядро клетки, а там их геном, представленный молекулой ДНК, размножается, как независимая маленькая «хромосома». Считается, что аденовирусы безопаснее многих

других вирусов, но, как пишут в обсуждаемой статье, некоторые из них тоже могут иногда приводить к раку.

А теперь посмотрите, как это интерпретируют: ГМО приводит к раку! Но ведь речь совсем не об этом. Мы знаем, что раковые опухоли могут возникать у организмов, чьи гены подверглись изменениям. Но это не значит, что они возникнут у тех, кто *съест* организм с измененными генами. Логика здесь примерно такая, как если бы мы взяли утверждать, будто можно свариться, съев вареное яйцо. Кроме того, вирусы встречаются и в природе, где они тоже проникают в клетки всевозможных организмов. И порой они куда опаснее, чем те, что применяются в генной терапии. Все неспецифичные последствия от вставок вирусов и все возможные варианты поломки генов могут наблюдаться и в результате самых обычных мутаций.

Ермакова и другие противники ГМО ссылаются на еще одну работу Мануэлы Малатесты (другое ее исследование уже разбиралось в главе 7) [\[181\]](#), в которой были показаны небольшие отличия между мышами, употребляющими генетически модифицированную и обычную сою. Но проблема в том, что заявленные изменения даже сами авторы работы не называют патологическими. Они увидели, что клетки поджелудочной железы у мышей, которые ели ГМ сою, производили несколько больше гранул с предшественниками пищеварительных ферментов, расщепляющих белки. Скорее всего, примерно такие же различия вы найдете, сравнив эффект от двух обычных сортов растений. Ни слова о вреде подобных изменений в статье нет, что подчеркивается в более поздней (2005) статье тех же авторов. Введение содержит следующую фразу: «Никаких прямых свидетельств, что потребление ГМ пищи может сказаться на здоровье человека и животных, до сих пор не было получено» [\[182\]](#).

Но это ведь не мешает ссылаться на такие работы, говоря о вреде ГМО?

Рассуждая в своих лекциях о вреде генетически модифицированной сои, Ермакова приводит в качестве аргумента работу японского ученого по фамилии Сакамото [\[183\]](#). Непонятно, почему работа, подтверждающая безопасность ГМО, используется при попытке доказать обратное. После 52 недель наблюдения за крысами, которых кормили генетически модифицированной соей, авторы статьи приходят к следующему выводу: «Длительная диета, в состав которой входит до 30% ГМ сои, не оказывает заметного негативного влияния на здоровье крыс». Позже Сакамото и его коллеги продлили наблюдение за крысами до 104 недель, и выводы о

безопасности ГМО еще раз подтвердились^[184].

«ГМО вызывают аллергию».

Все в той же статье, опубликованной в журнале *Critical Reviews in Biotechnology*^[17], отмечается, что за последние десять лет только в двух случаях была установлена потенциальная аллергенность ГМ сортов. В одном случае результат впоследствии не подтвердился, в другом речь шла о ГМ сое с геном бразильского ореха. Этот сорт никогда не поступал на рынок. Стоит добавить, что с помощью генной инженерии можно создавать гипоаллергенные сорта растений, например арахиса, помидоров, яблок и той же сои^{[23][185][186]}. Ученые из Национального института агробиологических наук в Японии утверждают, что с помощью особого ГМ риса можно предотвращать аллергию к пыльце кедра^[187]. Возможно, употребление ГМ риса поможет жителям Японии^[188], где такая аллергия, возникающая сезонно примерно у трети населения, считается национальной проблемой.

Стоит отметить, что продукты, на которые у людей возникает аллергия, в изобилии встречаются в природе, а некоторые были выведены методами селекции. Например, киви — это совершенно новое растение, ставшее продуктом питания только в XX веке благодаря работе селекционеров из Новой Зеландии. Дикий фрукт киви исходно произрастал в Китае, был съедобен, но невкусен и представлял собой маленькие твердые ягоды. После выхода фрукта на рынок оказалось, что у некоторых людей на него аллергия, причем даже был установлен конкретный белок-виновник — актинидин. Но никому и в голову не приходит, что киви нужно запретить.

«Ирина Ермакова показала, что ГМО делают животных бесплодными».

Нашумевшее исследование о вреде ГМО авторства самой Ермаковой за грубые ошибки научной методологии ранее подвергалось критике на страницах журнала *Nature Biotechnology*^[189]. В статье было отмечено, что опыты Ермаковой поставлены небрежно, выборки слишком малы, крысы (в том числе и в контрольной группе) явно недоедали: вес у многих был ниже нормы, а смертность примерно в десять раз выше! Не ясно, чем именно кормили животных, сколько они ели и различались ли группы на момент начала эксперимента. Кроме того, работа Ермаковой противоречит как минимум трем независимым исследованиям по изучению влияния ГМ сои

на развитие крыс^[190–192], в которых не было найдено даже небольших негативных эффектов, не говоря о полном нарушении репродуктивной функции у потомков подопытных животных.

В ходе дискуссии на страницах журнала *Nature Biotechnology* выяснялись и другие подробности работы Ермаковой. Своим оппонентам она пишет: «Такая же схема кормления использовалась и в случае соевых бобов, которые размачивали в воде за 1 день до кормления, потом помещали в небольшую кормушку внутри клетки из расчета четыре семени на одну самку и шесть семян на одного самца».

Известно, что свежая соя содержит ядовитый белок — ингибитор трипсина^{[193][194]}, нарушающий работу одного из важнейших пищеварительных ферментов. Ингибитор трипсина нейтрализуется интенсивной обработкой паром. О том, что сою нужно пропаривать перед тем, как кормить ею животных, известно уже чуть ли не несколько тысяч лет, но Ермакова об этом даже не упоминает. Если семена только вымачивали, то и они, и мука из них ядовиты. Незнание такого нюанса могло привести к тому, что крысам, которые ели сою, было действительно плохо, но вовсе не потому, что соя являлась генетически модифицированной. Сколько сои в итоге съели животные из той или иной группы, мы не знаем, ведь учет не велся.

На публике Ермакова хвастается, что у нее вышла статья в журнале *Nature Biotechnology*, а значит, ее исследования признаны научным сообществом. Нужно понимать, что в этом журнале есть разделы для научных статей, которые проходят тщательное рецензирование, а есть разделы публицистические и именно в таком разделе опубликована обсуждаемая статья. На страницах *Nature Biotechnology* исследования Ермаковой обсуждаются четырьмя специалистами (которых можно было бы считать рецензентами), и все они дают отрицательные отзывы^[189]. Понятно, что с четырьмя отрицательными отзывами от рецензентов статья не могла быть помещена в научный раздел журнала, а говорить о признании научным сообществом не приходится.

«Все исследования, подтверждающие безопасность ГМО, сделаны на деньги корпораций».

Легко убедиться в том, что это неправда. Например, в 2010 году Европейская комиссия опубликовала подробный отчет (размером с эту книгу) о пятидесяти исследовательских проектах, осуществленных в период с 2001 по 2010 год за счет научных грантов Европейского союза. На

эти исследования было затрачено 200 миллионов евро, а касались они вопросов воздействия ГМО на окружающую среду, безопасности употребления ГМО в пищу, использования ГМО в качестве источников биоматериалов и биотоплива и так далее. В проектах принимали участие 400 исследовательских групп. Процитирую основной вывод отчета: «Биотехнологии и, в частности, ГМО не несут больших рисков, чем традиционные технологии выведения новых сортов»^[195]. США, Россия и многие другие страны тоже финансировали из средств бюджета исследования ГМО, в которых были получены выводы о том, что эти продукты не опаснее обычных.

Подавляющее большинство исследований по тематике ГМО, на которые приведены ссылки в моей книге, сделаны за государственный счет. Например, статья в журнале PLOS ONE, показывающая, что переход к выращиванию ГМО приводит к снижению использования инсектицидов на полях, финансировалась в рамках научно-исследовательского гранта от Европейского союза, а также Федеральным министерством экономической кооперации и развития Германии. В этой работе авторы отдельно проанализировали, влияет ли источник финансирования на выводы научных работ по данной тематике, и получили ответ: не влияет^[30].

«ГМО могут привести к нарушениям климата».

Мне сложно прокомментировать данное заявление, учитывая, что я не эксперт в области климатологии, но и мои оппоненты не приводят здесь никаких научных аргументов. Напротив, в случае глобальных изменений климата генная инженерия может помочь в создании растений, устойчивых к засухам или заморозкам. К тому же генная инженерия позволяет получать растения, которые дают больше урожая. А это, в свою очередь, позволяет сокращать посевные площади, отдавая их под природные экосистемы, богатые растительностью. Чем больше растений, тем больше их биомасса — и тем больше углекислого газа будет выведено из атмосферы. Кроме того, сегодня пытаются использовать ГМ бактерии и водоросли для создания биотоплива.

«ГМО можно использовать как биологическое оружие».

Проект «Короче, Википедия» дает такое определение: «ГМО — генное оружие, успешно использующееся для сокращения численности населения Земли с четырех до семи миллиардов человек». А если серьезно, то идея такая: биотеррористы специально создают ядовитые сорта для того, чтобы

навредить населению какой-нибудь страны. Создать ядовитые ГМО теоретически можно. Однако если вы всерьез настроились кого-нибудь травить и вложили крупные средства в создание ГМО, приложите немного дополнительных усилий и назовите свой отравленный продукт натуральным! Его будут лучше покупать! Неужели члены тайного мирового заговора не найдут способ скрыть факт генной модификации? Тем более что это поможет избежать дополнительных проверок (в том числе на токсичность), которым подвергаются сорта ГМО перед выходом на рынок. Совершенно очевидно, что производители такого «яда» решили действовать вне правового поля, поэтому едва ли их остановят запреты на выращивание, продажу или транспортировку ГМО или законы, заставляющие такую продукцию маркировать.

Наконец, создать ядовитые сорта растений можно и без всякой генной инженерии методами селекции. Если хочется навредить окружающей среде, то и создавать ничего не надо. Посмотрите, сколько проблем устроили обычные кролики на территории Австралии. В отсутствие хищников кролики расплодились и уничтожили почти всю траву. Другой пример — борщевик Сосновского. Это крупное зонтичное растение пытались культивировать в СССР, пока не оказалось, что оно легко проникает в естественные экосистемы, вытесняя дикие виды, и, кроме того, выделяет токсичные вещества, из-за которых люди, коснувшиеся борщевика, получают на свету серьезные ожоги.

Если из страха перед биологическим оружием нужно запретить генную инженерию, то давайте из страха перед химическим оружием запретим заниматься химией, а из страха перед ядерным оружием — ядерной физикой.

«(L) — триптофан из генетически модифицированных бактерий привел к гибели многих людей. Как можно доверять ученым?»

(L) — триптофан — аминокислота, которую наш организм не умеет синтезировать. Она нужна для синтеза белков, поэтому мы должны получать ее из пищи. L-триптофана много в мясе — например, в курином или индюшачьем, но его также можно получить из бананов, сыра, яиц, молока, рыбы, сои, орехов и многих других продуктов. Некоторые люди употребляют пищевые добавки с (L) — триптофаном, и существует точка зрения, что это помогает вылечить депрессию, хотя эффективность такой терапии поставлена под вопрос [\[196\]](#).

В 1989 году в США была вспышка синдрома эозинофилии-миалгии, тяжелого системного заболевания, часто приводящего к отекам,

нарушениям дыхания, слабости и в некоторых случаях к смерти. Около 1500 человек стали инвалидами, 37 погибло. В ходе расследования выяснилось, что случаи заболевания были связаны с приемом пищевой добавки (L) — триптофана. Существенная часть (L) — триптофана производится с помощью генетически модифицированных микроорганизмов.

Позже эпидемиологические исследования показали, что не любой препарат L-триптофана вызывал проблемы со здоровьем, а только (L) — триптофан конкретного японского производителя^[197]. Этот препарат сняли с производства.

Сам L-триптофан никаких генов не содержит, и свойства его никак не зависят от метода производства. Однако плохо очищенный, содержащий опасные примеси L-триптофан может представлять угрозу. Проблема заключается не в генной инженерии, а в методах очистки.

Сегодня (L) — триптофан продолжают производить с помощью генетически модифицированных микроорганизмов и вспышек синдрома эозинофилии-миалгии больше не наблюдают ни у людей, ни у животных, которых также подкармливают этой аминокислотой. В 2015 году Европейское агентство по безопасности продуктов питания опубликовало очередной документ о безвредности ((L) — триптофана, произведенного с помощью генетически модифицированной кишечной палочки. Согласно отчету, очищенный (L) — триптофан не содержит бактерий или молекул ДНК трансгенной вставки, а само наличие генной модификации у производящего штамма бактерии не вызывает опасений^[198].

В одном ключе с историей про L-триптофан иногда упоминают историю про талидомид. Это снотворное уже активно продавалось, когда выяснилось, что оно способно нарушать эмбриональное развитие, если мать принимает его во время беременности. В итоге в период с 1956 по 1962 год по вине этого средства появилось на свет около десяти тысяч детей с врожденными нарушениями. Эта трагедия заставила многие страны ужесточить требования к медицинским препаратам, чтобы не допустить повторения истории.

Талидомид не имеет никакого отношения к генной инженерии, его синтезируют химически, а не в биологическом организме. Если мы серьезно опасаемся, что такая история может получиться с ГМО, нам стоит ждать аналогичных подвохов и от организмов, полученных методами селекции. При этом зарегистрированные ГМО проходят более тщательную проверку на токсичность, чем селекционные сорта. Ну и где нам ждать

повторения истории с талидомидом?

«У фермера Готфрида Глэкнера погибли коровы из-за ГМ кукурузы компании Syngenta».

Готфрид Глэкнер — фермер, который в период с 1997 по 2002 год кормил коров генетически модифицированной кукурузой от компании Syngenta. В 2001 году у него погибло пять коров, а в течение следующего года еще семь. Экспертиза, проведенная Институтом имени Роберта Коха, установила, что вероятные причины смерти изученных специалистами коров Глэкнера — неправильный уход, перекармливание и болезни, включая ботулизм, от которого погибли по меньшей мере две коровы.

«Моргеллоны — это новое заболевание, которое сейчас связывают с ГМО».

Отмечу, что это утверждение я слышал исключительно от Ирины Ермаковой и некоторых ее последователей. Речь идет о заболевании, при котором больные жалуются, что по их коже ползают насекомые или черви и кусаются. Пациенты также утверждают, что находят у себя под кожей некие волокна. Подобные случаи были описаны еще триста лет назад, задолго до появления генной инженерии^[199]. Многие специалисты, включая дерматологов и психиатров, предполагали, что эти симптомы — проявление известных заболеваний, в том числе бредового паразитоза (психического расстройства)^[200]. В ряде случаев не совсем психически здоровые люди сами помещали волокна себе под кожу. Бредовый паразитоз может встречаться и после приема определенных психостимуляторов, причем тогда он возникает вместе с признаками шизофрении, другими галлюцинациями, паранойей, манией величия и аутодеструктивным поведением.

Более поздние исследования показали, что под кожей больных часто находятся бактерии спирохеты, поэтому есть точка зрения, что в ряде таких случаев речь идет об инфекционном заболевании^[201]. Так или иначе, обе эти версии (инфекционное заболевание и психическое расстройство) не дают ни малейших оснований предполагать, будто описанный недуг хоть как-то связан с употреблением ГМО.

«Поедание одного организма другим может лежать в основе горизонтального переноса генов. Показано, что ДНК переваривается не до конца и отдельные молекулы могут попадать из кишечника в клетку и в

ядро, а затем интегрироваться в хромосому. Чужеродные генетические вставки были обнаружены в клетках разных органов животных и человека».

Работы, при помощи которых Ермакова пытается обосновать утверждение, что «чужеродные генетические вставки были обнаружены в клетках разных органов животных и человека», на самом деле рассказывают совсем другие истории. Например, Ермакова ссылается на исследования, в которых показан перенос генов между бактериями, живущими в желудочно-кишечном тракте млекопитающих^{[202][203]}. Как будто бактерии в кишках — это клетки животных!

В действительности обнаружено совсем другое. В 1994 году ученые из Германии во главе с Райнером Шуббертом решили проследить судьбу ДНК в пищеварительном тракте мышей^[204]. Мышей кормили раствором, содержащим молекулу ДНК, кодирующую последовательность бактериофага под названием M13. Оказалось, что далеко не вся ДНК этого вируса разрушается в желудке и кишечнике. Часть ДНК попадала в кровь в виде довольно крупных фрагментов. В 1997 году ученые уточнили, что такую ДНК можно обнаружить не только в клетках крови, но также в печени и селезенке^[205]. В 1998 году было установлено, что ДНК фагов M13, поступающая с пищей, может проникать через плацентарный барьер и обнаруживаться в отдельных клетках плода мышей^[206]. Хотя речь шла исключительно о вирусной ДНК, которой мышей кормили в больших количествах, был большой соблазн предположить, что в кровь может проникать практически любая ДНК.

В 2001 году в том же институте провели еще один эксперимент^[207]. Мышей кормили листьями сои и прослеживали судьбу последовательности ДНК растительного гена, который кодирует главный фермент, фиксирующий углекислый газ в процессе фотосинтеза, — рубиско (рибулозобисфосфаткарбоксилаза). Оказалось, что и эти куски ДНК попадали в кровь, а с ней и в другие органы, но ни разу не наблюдалось, чтобы такая ДНК встроилась в какую-нибудь хромосому мышинной клетки.

Кроме того, в рамках этого исследования^[207] мышей на протяжении целых восьми поколений каждый день кормили молекулами ДНК гена зеленого флуоресцентного белка из медузы. Кодированный геном белок при облучении светом синего или ультрафиолетового спектра светится зеленым. Другим мышам последовательность ДНК этого гена вводили с помощью инъекций. Экспериментаторы проверяли, не засветятся ли зеленым цветом полученные в потомстве мышата. Это означало бы, что ген

зеленого флуоресцентного белка встроился в геном репродуктивных клеток или клеток плода и заработал. Авторы надеялись, что им удастся обнаружить простой метод генной инженерии животных, но этого не получилось. Не было зафиксировано ни одного случая встраивания чужеродной ДНК в геном мышей — ни в результате употребления ДНК в пищу, ни в результате инъекций. Вывод из этой истории такой: хотя чужеродная ДНК может попадать и попадает в виде достаточно больших фрагментов в кровь и различные органы, это не приводит к горизонтальному переносу генов — последовательности не встраиваются в геном организма, не работают и не передаются потомкам. Во всяком случае, мы этого не наблюдаем.

В моей самой первой научной статье, опубликованной еще в студенческие годы, мы с коллегами описали, как обнаружили последовательности гена рубиско, анализируя фрагменты РНК, выделенные из тканей человека^[208]. Понятно, что у человека нет фотосинтеза и, соответственно, гена рубиско. Поэтому мы предположили, что, скорее всего, РНК появилась из загрязнений в лаборатории. Кто-то ел бутерброд рядом с рабочим столом, и растительная РНК попала в пробирку.

Альтернативная гипотеза заключалась в том, что мы имеем дело с молекулами РНК, которые попали в ткани людей из растительной пищи. В пользу второй версии говорил тот факт, что последовательности РНК некоторых растительных генов были обнаружены независимо друг от друга в нескольких лабораториях. Открытие простого механизма транспорта этих молекул могло бы облегчить генную инженерию и генную терапию, и мы даже предложили возможный гипотетический механизм транспорта РНК из пищи в клетки.

Каково же было мое удивление, когда я узнал, что наша работа цитируется некоторыми противниками ГМО на интернет-форумах как подтверждающая опасность генных модификаций! Противников ГМО не смутили ни гипотетический характер наших предположений, ни тот факт, что речь в статье шла о последовательностях РНК самых обычных генов из самых обычных растений, а не генетически модифицированных. Если ДНК или РНК могут попадать в кровь или какие-нибудь ткани, то мы подвергаемся этому воздействию, употребляя в пищу любые растения.

И независимо от того, насколько эффективно происходит проникновение чужеродной ДНК в наш организм из еды, сам механизм проникновения не будет специфичным для ДНК из трансгенных организмов. Вы можете употребить в пищу гены камбалы, съев помидор, в геном которого встроили гены из этой рыбы. А можете употребить те же

гены, съев саму камбалу. ДНК генетически измененных организмов химически такая же, как у любых других. Она состоит из таких же нуклеотидов и так же переваривается. Если вы не боитесь, что, съев обычную картошку, покроетесь листвой и станете привлекать к себе колорадских жуков, а ваша кожа начнет фотосинтезировать, то не стоит бояться и «рыбы с геном из картошки» или «картошки с геном из рыбы». Люди всегда употребляли в пищу чужеродную ДНК. Это были гены растений, грибов, бактерий, животных. Однако большинство из нас так и не стали многоногими бесплодными грибами с ботвой, растущей из ушей.

«Даже черви не едят ГМО!»

Существенная часть ГМО выращивается для кормления животных. Нет научных публикаций, подтверждающих, что животные избегают ГМО. Исследования по изучению предпочтений пасущихся коров показали, что коровы не отличают ГМ кормовые культуры от обычных^[209]. В случае с картофелем выяснилось, что мыши предпочитают питаться не чернеющим (не окисляющимся на воздухе) ГМ сортом, а люди считают, что он пахнет лучше «натуральных» сортов^[210]. Эффект не наблюдался для свежего картофеля, но проявлялся, если ему давали полежать на воздухе — ГМ картофель дольше сохранял свои качества. Также было показано, что ГМ сорт помидора с геном из душистого базилика обладает более приятным вкусом и ароматом^[211]. Правда, в этом случае улучшенный вкус был получен в ущерб накоплению полезного вещества ликопина — красного пигмента помидора, употребление которого предположительно снижает риск рака простаты^[212].

Любители тоже ставили подобные эксперименты. Американец Кен Крамм провел исследование у себя на заднем дворе и показал (барабанная дробь!), что белочкам все равно, какую кукурузу есть. Еще Кен отметил, что, по данным одиночных наблюдений, птицы тоже клюют обе разновидности кукурузы. Видеозапись эксперимента выложена в интернет^[213]. Но вообще апелляция к вкусовым пристрастиям животных странна. Не думаю, что нам стоит следовать примеру кошек, которые охотно ловят и едят мышей. И не стал бы я повторять за дятлом, который долбит дерево в поисках личинок насекомых. И уж точно не ориентировался бы на вкус червей, некоторые из которых охотно едят трупы, а другие (паразитические) — живых людей.

«Яблоки, клубника, помидоры на прилавках стали невкусными».

Увы, в России на прилавках пока нет генетически модифицированных яблок, клубники или помидоров. Возможно, некоторые люди стали жертвами эффекта ноцебо — это неудивительно, учитывая количество страшилок об ужасах еды. Возможно, вкус упомянутых продуктов действительно изменился, но точно не по вине генной инженерии.

«Из-за ГМО исчезают насекомые. Например, пчелы исчезают во всех странах мира. В США погибло более миллиона пчелиных семей. Пчеловоды склоняются к ГМО-версии».

Бороться с вредителями позволяет создание генетически модифицированных растений, в которых присутствует ген Cry-токсина бактерии *Bacillus thuringiensis* (Bt), ядовитый для некоторых групп членистоногих. Возникали опасения, что этот токсин может повлиять на популяции нецелевых членистоногих, например опылителей, но с самого начала опасения были довольно шаткими. На самом деле токсин начали использовать задолго до появления ГМО. Он считается и является абсолютно натуральным, его распыскивают на полях во Франции с 1935 года, а в США — с 1958-го. Генная инженерия позволила сделать применение токсина более направленным, чтобы уничтожать только тех членистоногих, которые едят выращиваемые нами культурные растения.

Для того чтобы подействовать, токсину нужно связываться с определенными белками-рецепторами на поверхности клеток выстилки кишечника вредителя^[214]. Затем токсин накапливается, образует комплекс, протыкающий мембрану клетки кишечника, и эта клетка погибает. В итоге нарушается работа пищеварительной системы вредителя, он не может питаться и погибает. Упомянутых рецепторов нет не только у млекопитающих, птиц и рыб, но даже у большинства насекомых, то есть токсин действует избирательно.

В 1999 году в журнале *Nature* вышла статья^[215], в которой говорилось, что Cry вредит личинкам бабочки монарха. Токсичность белка для гусениц была выявлена в лабораторных условиях. Противники ГМО устроили шум в СМИ, не дожидаясь, пока в этой истории разберутся до конца. В 2001 году опыты показали, что в природных условиях растения с Cry не угрожают популяциям бабочек^[216], а в 2007 году в журнале *Trends in Genetics* появился крупный обзор, авторы которого пришли к выводу, что «коммерческое культивирование Cry-кукурузы не несет существенного риска для популяции монарха»^[217]. Было отмечено, что, несмотря на увеличение общей площади полей, на которых сеют Bt-растения,

количество монархов не убывает, а растет. Возможно, это связано с тем, что в природных условиях бабочки и их гусеницы почти не сталкиваются с токсином из ГМ растений.

Аналогичная история случилась с ручейниками — группой насекомых, взрослая особь которых похожа на бабочку, а личинка строит подводные домики из ракушек, палочек и других подручных материалов. В 2007 году вышла статья в журнале PNAS, где утверждалось, что в лабораторных условиях личинки ручейников, подвергнутые воздействию *Bt*-токсина, растут медленнее^[218]. Как и в случае с гусеницами, это стало громким информационным поводом. Чуть позже те же авторы показали, что в природных условиях сколько-нибудь выраженное негативное воздействие на популяцию ручейников отсутствует^[219]. В 2014 году после дополнительных исследований этот вывод подтвердился: в природе растения с *Cry* не оказывают отрицательного влияния на членистоногих, которые не питаются культурными сортами^[220].

Что же касается исчезновения пчел, то этой теме уделено на удивление большое внимание в научной литературе. В 2008 году в журнале PLOS ONE был опубликован обзор двадцати пяти независимых исследований по изучению влияния ГМ растений, устойчивых к вредителям, на пчел. Оказалось, что на выживание взрослых пчел и их личинок генетически модифицированные растения не влияют^[221]. Отдельно было показано отсутствие корреляции между культивированием ГМ растений и исчезновением колоний пчел по различным регионам^[222]. Зато в 2012 году в журнале *Nature* вышло исследование, показывающее негативное влияние пестицидов на колонии пчел^[223]. К какой бы версии ни склонялись пчеловоды, версия о роли ГМО в этом процессе не подтверждается фактами. Более того, если в результате перехода на ГМ сорта люди станут меньше пользоваться пестицидами, ситуация с пчелами, вероятно, улучшится.

«ГМО не увеличили прибыли фермеров, не уменьшили объем применения гербицидов и пестицидов, а, наоборот, снизили доход и подняли спрос на пестициды».

Если ГМО не помогают увеличить доходы, зачем кто-то покупает семена ГМ растений? Ясно, что стремительный рост посевных площадей, отводимых под ГМ растения, — несмотря на негативное общественное мнение, внедрение маркировок и сложность бюрократических процедур регистрации ГМО, — связан с тем, что экономически это очень выгодно.

Напомню, что в статье, опубликованной журналом PLOS ONE в 2014 году, было показано: благодаря растениям, устойчивым к вредителям, урожайность полей увеличилась почти на 25%, количество используемых пестицидов сократилось на 42%, затраты на покупку пестицидов уменьшились на 43%, а прибыли фермеров выросли на 69%^[30]. Большая часть этого прироста приходится на небольшие хозяйства в развивающихся странах, но аналогичный эффект наблюдается и в странах развитых. Согласно другому обзору, анализирующему сорок девять исследований, описанных в рецензируемых научных журналах, в среднем фермеры в развитых странах за счет использования ГМО увеличили свой урожай на 6%, в остальном мире — на 29%^[224].

История с устойчивостью растений к гербицидам не так проста. С внедрением этой технологии меняется тип используемых гербицидов и схемы их применения. Согласно упомянутому обзору в PLOS ONE, устойчивые к гербицидам ГМ растения не снижают количество необходимых пестицидов, но уменьшают затраты на них. Выращивать растения вообще без гербицидов очень сложно и крайне невыгодно.

«В Индии разочарованные в ГМО фермеры совершают самоубийства из-за понесенных убытков».

В Индии живет более 1,2 миллиарда человек. Каждый год самоубийство совершают около 100 тысяч, из которых около 15 тысяч — фермеры. В 2002 году в Индии появились генетически улучшенные растения, устойчивые к вредителям, а противники ГМО начали утверждать, что использование таких растений вынуждает фермеров отдавать слишком большую часть заработка производителям семян. Было заявлено, что эффективность ГМ сортов не оправдывает затраченных средств, фермеры разоряются и число самоубийств растет.

Эту версию яростнее всех отстаивала Вандана Шива, известная в Индии сторонница антиглобализма и неолуддизма, противница ГМО и других новых технологий. В 1999 году в Индии случилась природная катастрофа: с приходом циклона погибло десять тысяч человек, и миллионы остались без крова. Правительство США предложило Индии гуманитарную помощь в виде зерна и сои. Вандана заявила, что США хочет использовать пострадавших в качестве подопытных животных, и выступила против принятия иностранной помощи.

В 2008 году Международный исследовательский институт продовольственной политики опубликовал детальный анализ последствий

внедрения в Индии растений, устойчивых к вредителям^{[225][226]}. Согласно отчету, внедрение ГМ сортов позволило фермерам уменьшить расходы на пестициды в среднем на 31,2%, урожай увеличить на 33,8%, а доход фермеров — на 65,1%. Показатели варьировались в зависимости от региона, но в целом по всей стране картина получилась примерно одинаковая. В целом ГМ сорта улучшили, а не ухудшили положение индийских фермеров. Есть и другие исследования, подтверждающие, что ГМ хлопок принес увеличение урожая, доходов и улучшил положение небольших фермерских хозяйств в Индии^[227]. Впрочем, не исключено, что отдельные фермеры использовали технологию неудачно и разорились.

Также авторы отчета отмечают, что высокий уровень самоубийств фермеров наблюдался в Индии задолго до появления ГМ сортов растений. Они пишут, что «нет никакой наблюдаемой взаимосвязи (или причинно-следственной связи) между производством хлопка с геном *Cry* и частотой самоубийств фермеров», а также что «за годы, прошедшие с момента внедрения хлопка с геном *Cry*, число самоубийств уменьшилось, а не возросло». Также, возможно, в это трудно поверить, но производителям ГМО выгодно иметь живых клиентов — фермеров.

«Глифосат опасен для здоровья. Вы бы согласились выпить стакан глифосата?»

На данный вопрос надо отвечать так: вы бы согласились проглотить стакан поваренной соли? Токсичность того или иного вещества зависит от дозы и способа применения. Конечно, отравиться можно чем угодно, в том числе и глифосатом^[228]: например, одна женщина намеренно выпила пол-литра концентрированного глифосата и умерла^[229]. Глифосат — гербицид, ген устойчивости к которому часто используют генные инженеры. Глифосат нарушает синтез некоторых аминокислот и впитывается прежде всего листьями растений в процессе роста. Этот гербицид используется уже более сорока лет и достаточно быстро разлагается в почве.

Как уже упоминалось, Международное агентство по изучению рака пришло к выводу, что глифосат является вероятным канцерогеном^[170]. В некоторых исследованиях глифосат увеличивал риск одного из типов рака у тех работников ферм, которые постоянно имели дело с этим веществом^[230]. В ряде других исследований не было обнаружено ни повышенного риска раковых заболеваний^[231], ни каких-либо других болезней у людей^[232], активно работавших с гербицидом. Есть и исследования, показавшие, что при правильном применении люди практически не соприкасаются с

глифосатом и что нет никаких указаний на его токсичность в тех концентрациях, с которыми может столкнуться обычный человек^[233]. Думаю, что вопрос о токсичности глифосата еще не решен до конца, и если токсичность будет доказана, это может стать основанием прекратить или ограничить использование глифосата. Но непонятно, почему данный нерешенный вопрос может служить поводом для ограничения использования генной инженерии.

Хотя я не вижу смысла защищать конкретно этот гербицид, стоит отметить, что отказ от глифосата не обязательно приведет к положительным результатам (даже если мы предположим, что он вреден). В условиях, когда применение гербицидов неизбежно для конкурентного и эффективного сельского хозяйства, ему на замену могут прийти куда более опасные аналоги. Например, по данным Агентства по защите окружающей среды США, отравление гербицидом метолахлором может вызывать слабость, тошноту, понос, повреждение печени, отказ сердечно-сосудистой системы, дерматит, нарушение репродуктивных функций и ряд других негативных последствий. Использование метолахлора и многих других потенциально опасных гербицидов (по современным представлениям более токсичных, чем глифосат) сокращалось по мере внедрения ГМ растений.

«Канадские ученые обнаружили Bt-токсин в сыворотке крови беременных женщин».

В 2011 году журнал *Reproductive Toxicology* опубликовал статью канадских ученых Азиза Ариса и Самюэля Леблана^[234], которые обнаружили Cry-токсин в сыворотке крови у нескольких десятков женщин — почти у всех, у кого они брали анализы. Только представьте, какие выводы появились в сети: люди покупают ГМО в супермаркетах, а потом инсектицид оказывается у них в крови! Тот факт, что белок Cry встречается не только в ГМО, но и является натуральным инсектицидом, которым поливают поля, не должен никого смущать! Как и то, что белку пришлось в неперевааренном виде всосаться в кишечнике!

Оказывается, авторы использовали метод поиска Bt-токсина, предназначенный для анализа тканей растений, и не учли, что данный метод обнаружения белков имеет высокий уровень фонового сигнала при работе с животными образцами (то есть метод будет детектировать определенное количество белка даже в образце, не содержащем токсина).

До этого в 2008 году другие исследователи использовали тот же самый подход для поиска Cry в крови коров^[235]. Часть коров несколько месяцев

кормили ГМ кукурузой с геном Cry-токсина, а часть — обычной кукурузой без такого гена. Оказалось, что ни в одном образце не обнаруживается Cry-белок сверх ошибки метода, то есть фонового сигнала, и что количество детектируемого в крови Cry не отличается между группами коров, которые ели ГМ и обычную кукурузу.

Уровень шума в исследовании на коровах варьировался от 0,4 до 1,97 нанограмма белка Cry на миллилитр, а у канадских ученых количество обнаруженного Cry варьировалось от 0 до 2,28 нанограмма на миллилитр. Минимальное количество белка Cry, которое можно определить в образце использованным методом, составляет 2,5 нанограмма на миллилитр, то есть при концентрациях токсина ниже этого значения методика просто не позволяет узнать количество белка. Что из этого следует? Что канадские ученые неправильно применили метод и обнаружили лишь фоновый сигнал в данных.

«Многие генетически модифицированные растения через одно-два поколения становятся бесплодными. ГМ культуры распространяются быстро и далеко».

Противники ГМО часто приводят оба эти утверждения, не замечая противоречия между ними. То генетически модифицированные растения собираются «убежать» в природу и вызвать экологическую катастрофу, то уже через одно-два поколения они становятся бесплодными. В действительности ничто не мешает трансгенному организму скрещиваться как с трансгенными, так и с обычными представителями своего вида и давать потомство. Подавляющее большинство ГМО не стерильны.

Конечно, есть технологии, позволяющие производить трансгенные организмы, не способные к половому размножению. Некоторые такие технологии были созданы как ответ на опасения защитников окружающей среды, считающих, что ГМ сорта «убегут» в природу, но противники ГМО просто придумали еще один ужастик: бесплодные ГМО приведут к бесплодию. О методах, позволяющих сделать бесплодные сорта, мы поговорим отдельно в главе «Синтаксис жизни».

Возможность «побега» ГМО в природу, пожалуй, единственный проблемный аспект ГМО, дискуссии о котором ведутся между серьезными специалистами. Стоит отметить, что сельскохозяйственные сорта в целом не предназначены для жизни в дикой природе, ведь они требуют тщательного ухода. Устойчивость к гербицидам полезна растению, только если оно растет на полях, которые регулярно поливают гербицидами, а где-нибудь в лесу от нее никакого толку. Устойчивость к вирусам могла бы

пригодиться в дикой природе, как и устойчивость к вредителям. Но растения и без нас в ходе эволюции вырабатывают многочисленные механизмы защиты, и не очень понятно, какие новые риски привносят здесь ГМО. Однако экологические исследования и мониторинг ведутся, и если что-то серьезное случится, мы будем об этом знать.

На данный момент никаких негативных последствий от «убегания» генов ГМ организмов в дикую природу не обнаружено^[236]. Риски «убегания» в природу сильно зависят от вида растения: например, у рапса есть близкие дикие родственники в Европе, а у кукурузы — нет (а значит, ей там не с кем переопылиться). Кроме того, непонятно, чем лучше «убегание» в природу новых генетических вариантов, полученных в ходе традиционной селекции.

«Фермеры становятся зависимыми от производителей семян».

Экономическая зависимость фермеров от поставщиков семян существует с давних времен — с тех пор как получили распространение сорта направленной селекции. Например, при выращивании кукурузы широко используются «гибриды первого поколения». Есть два сорта кукурузы, гибрид которых дает очень высокую урожайность. В специальном семеноводческом хозяйстве на поле высевают эти сорта чередующимися рядами. У первого сорта удаляют завязи початков, у второго — верхушки с пыльниками. В результате все семена оказываются гибридами, полученными опылением второго сорта кукурузы пыльцой первого. Следующее поколение уже не дает таких хороших гибридов, поэтому использовать семена с товарного поля как посадочный материал нецелесообразно — урожайность ниже. В итоге каждый год фермеры покупают семена у семеноводческого хозяйства. Такое разделение труда, когда одни люди занимаются получением урожая, а другие — выведением продуктивных гибридов, способствует высокой урожайности полей.

«Есть и другие исследования о вреде ГМО!»

Недавно я нашел список из 1803 статей о негативных аспектах использования ГМО^[237]. Наиболее известные работы, попавшие в этот список, уже были разобраны в этой и предыдущих главах (работы Сералини, Пуштаи и т. д.). Большая часть оставшихся статей не имела никакого отношения к генной инженерии. Например, опасность ГМО пытались обосновать статьями о вреде гормонов или пестицидов. Иногда в качестве аргументов приводились статьи из новостных разделов научных

журналов или тезисы конференций, которые не проходят тщательного рецензирования, а также ссылки на сайты противников ГМО и иные сомнительные источники. Некоторые статьи касались вопросов биоэтики. Были ссылки и на нормальные научные статьи, в которых не говорилось ни слова о вреде ГМО, а, наоборот, описывались полезные методы генной инженерии^[238]. Возникает вопрос: по какому признаку вообще отбирались эти работы?

Некоторые статьи методологически столь слабые, что кроме как в составе подобных списков их даже не пытаются упоминать. Например, в одной статье, опубликованной в журнале заболеваний рыб (*Journal of Fish Diseases*), написано, что воспаление пищеварительного тракта встречалось у девяти из десяти рыб, которых кормили ГМ соей, и у семи из десяти, которых кормили обычной соей^[239]. В статье обсуждались возможные причины таких «отличий», хотя статистический анализ, как вы уже сами догадались, показал бы, что все находится в рамках статистической погрешности.

Попала в список еще одна статья Ирины Ермаковой, «Влияние соевой диеты на репродуктивные функции и уровень тестостерона у крыс и хомячков», опубликованная на сайте некой «Академии тринитаризма»^[240]. Это ненаучный сайт, на котором можно обнаружить публикации с такими названиями, как «Новый Армагеддон и гуманистический смысл ведического, философско-космического мировоззрения русского народа». В самой статье Ермаковой не приведено сколько-либо подробного описания методов, чтобы оценить их корректность или воспроизвести исследование. Корректный статистический анализ тоже отсутствует. Зато там есть замечательный пассаж, который я процитирую: «Низкий уровень тестостерона в ГМ-соевой группе был *статистически недостоверным* по сравнению с группой Соя 1. Таким образом, соя, и особенно ГМ-соя, добавляемая к корму крыс линии Вистар, подавляла репродуктивные функции крыс и снижала уровень тестостерона в крови». Выделение курсивом мое. Комментарии излишни.

Из правдоподобного: в некоторых статьях была показана возможность перекрестного опыления между ГМ растениями и обычными, но едва ли это новость. Не удивительно, что обзоров с такими подборками публикаций не найти в научных журналах. Обзоры публикаций в рецензируемых научных журналах не находят оснований считать ГМО опасными.

«Многие страны мира вводят зоны, свободные от ГМО».

В некоторых развитых странах внедрение организмов, созданных методами генной инженерии, действительно ограничено. Здесь накладываются как экономические факторы — перепроизводство еды и дотационное сельское хозяйство, — так и факторы общественного и политического характера, например существование влиятельного «зеленого» лобби. В случае с активистами, защищающими окружающую среду, мы видим, как благие намерения нивелируются плохим пониманием науки.

Тем не менее ГМО выращиваются в больших количествах в США, Индии, Китае, Испании, Аргентине, Бразилии, Канаде. На момент написания книги те или иные ГМО одобрены в сорока странах^[241]. Например, Европейская комиссия одобрила более пятидесяти видов ГМО, прошедших испытания на безопасность, к продаже на территории Евросоюза. Американское Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов не находит принципиальной разницы между ГМ и не ГМ продуктами и требует тщательной проверки и тех и других перед выходом на рынок. Как уже упоминалось, в Японии запланировано массовое выращивание и употребление ГМ риса, предположительно защищающего от аллергии.

«Более 815 ученых подписали открытое письмо всем правительствам мира о вреде ГМО. Ученые неоднократно предупреждали об опасности ГМО».

В 1999 году было опубликовано письмо, призывающее все правительства отвергнуть ГМ растения на том основании, что они опасны и противоречат «экологической устойчивости ресурсов», что бы это ни значило. Утверждается, что письмо подписали 815 ученых из 82 стран, но это неправда. Давайте пробежимся по списку подписавших. Среди них «эксперты по изучению жизни», рефлексотерапевты, адвокаты, менеджеры проектов, теологи, гомеопаты, веб-разработчики, психологи, философы, обеспокоенные потребители, лингвисты, «выбравшие думать», натуротерапевты, инженеры, бизнесмены, производители органических продуктов, исследователи ведических продуктов, Сералини. Там даже есть человек из Индии по профессии «убить Султана», «сторожевой пес растущей корпорационной власти» и человек, «разводящий куриц». Нет ничего плохого в том, что открытое письмо подписали не только ученые, но зачем обманывать и говорить, что все подписавшие — ученые, когда ученых там явное меньшинство, и те в основном не могут считаться специалистами в области биологии.

Большинство ученых не разделяют точку зрения об опасности ГМО, что хорошо видно как из контекста имеющихся научных публикаций, так и из заявлений крупных научных и здравоохранительных организаций, например Всемирной организации здравоохранения, на сайте которой сказано следующее.

«Разные ГМ организмы имеют разные гены, вставленные различными путями. Это значит, что безопасность ГМ продуктов должна оцениваться отдельно в каждом случае и что нельзя сделать вывода о безопасности всех ГМ продуктов. ГМ продукты, доступные на международном рынке на сегодняшний день, прошли проверку и едва ли представляют риск для здоровья человека. Кроме того, не обнаружено никакого негативного влияния ГМ продуктов на здоровье людей в странах, где ГМ продукты были одобрены».

Согласно Исследовательскому центру Пью, на 2015 год в безопасности ГМО убеждены 88% ученых, состоящих в Американской ассоциации содействия развитию науки, крупнейшем в мире научном сообществе, издающем журнал *Science*. Речь идет об ученых всех специальностей, а среди узких специалистов этот процент еще выше. Никаких негативных эффектов для людей в связи с использованием одобренных к продаже ГМ продуктов не обнаружено^[242], несмотря на то, что проводились сотни добросовестных исследований. Если сотни исследований не убедили противников ГМО, то, видимо, дело не в количестве и качестве экспериментов.

Как обстоят дела с консенсусом среди отечественных специалистов, сказать сложно за неимением информации. Но в 2014 году группа ученых с моим участием и при поддержке Общества научных работников составила «Открытое письмо в поддержку развития генной инженерии в Российской Федерации». Это письмо подписали 49 докторов и 98 кандидатов наук, большинство из которых — медики или биологи. Противников ГМО среди знакомых мне коллег-биологов я не встречал.

Глава 10

Над пропастью во лжи. Черный пиар, маркировка и обнаружение ГМО

Сложно поспорить с тезисом, что любой человек имеет право знать, что именно он покупает в продуктовом магазине. Означает ли это, что продукты, полученные с использованием генной инженерии, стоит в обязательном порядке маркировать? Давайте попробуем понять, где находится граница между информированием потребителя, недобросовестной рекламой и черным пиаром.

Представьте, что вы приходите в магазин за помидорами. На этикетке сказано, что помидоры содержат сепульки. Рядом стоят помидоры другого сорта, на этикетке которых написано, что сепулек они не содержат. Какие помидоры выберете вы? Проблема заключается в том, что, если вы не знаете, что означает слово «сепульки», информация об их содержании для вас абсолютно бессмысленна. Зато она делает вас уязвимой мишенью для недобросовестной рекламы или антирекламы. С одной стороны, у производителей помидоров с сепульками возникает соблазн заявить, что сепульки — это что-то потрясающее, восхитительное, и попросить с вас за это денег. С другой стороны, у производителей помидоров без сепулек возникает соблазн заявить, что сепульки на самом деле вредны и очень опасны. Из двух производителей победит тот, кто будет громче и убедительней кричать и получит больше внимания со стороны СМИ. Безусловно, выиграют рекламные агентства, которые будут за деньги нахваливать или ругать сепульки. Расходы на рекламные кампании покроет из своего кошелька потребитель.

Только научные исследования могут определить, влияют ли сепульки на здоровье тех, кто их употребляет, может ли на них быть аллергия и у кого, и влияют ли они на питательную ценность продукта. Субъективными остаются вкусовые предпочтения — кому-то нравится вкус помидоров с сепульками, а кому-то нет, но речь не об этом. Как мы уже выяснили, большинство жителей нашей страны (да и планеты) не только не знают, что такое ГМО, но и не уверены, содержат ли обычные растения гены. В этом смысле для многих людей слово «ГМО» ничем не отличается от слова «сепулька». Для них это просто магическое заклинание, а заклинания бывают обманчивы.

Может быть, кто-то еще помнит рекламу *Dirol*: «жевательная резинка с карбамидом». Производитель как бы намекает нам, что карбамид — это что-то хорошее. Иначе зачем акцентировать внимание на этом факте в рекламе? Гораздо сложнее было бы рекламировать жвачку, используя другое магическое слово, синоним карбамида — «мочевина». Хотя мочевина в жевательной резинке берется не из мочи, ассоциации возникают не самые приятные — и реклама превращается в антирекламу. Собственно, эту проблему я и пытаюсь проиллюстрировать через парадокс: желание купить жвачку зависит от того, с карбамидом она или с мочевиной, хотя это одно и то же химическое вещество.

Даже продвинутый потребитель в таких ситуациях руководствуется не столько знаниями в области химии, физиологии человека или медицинскими фактами о том, как карбамид влияет на здоровье ротовой полости, сколько магическим мышлением, предсказуемой иррациональностью, которую неплохо изучили маркетологи. Я не хочу сказать, что есть что-то плохое в карбамиде или жвачке *Dirol*. Да что там! Я понятия не имею, вредна или полезна мочевина в жевательной резинке, хотя что-то читал про ее возможные антикоррозийные свойства.

Даже для специалиста в области генной инженерии фраза «содержит ГМО» в значительной степени бессмысленна. Я бы не отказался от генетически модифицированного риса, богатого витамином А, и был бы в восторге от помидоров, богатых антоцианами, но я бы не хотел, чтобы продукт содержал какой-нибудь белок, на который у меня аллергия, или, например, ингибитор трипсина, мешающий перевариванию пищи. Мало ли каким захочет сделать свой продукт производитель?

Вот, например, компания *Kellogg*, один из крупнейших в мире производителей кукурузных хлопьев. Ее основатель и изобретатель самих кукурузных хлопьев Джон Харви Келлог так не любил секс, что спал со своей женой на разных кроватях. Еще больше он не любил мастурбацию. Келлог пропагандировал весьма экстремальные средства борьбы с подобными «порочными желаниями» — например, применение фенола к гениталиям, электрошок крайней плоти или ее обрезание без анестезии. Кроме того, он предлагал специальную диету, которая, по его мнению, уменьшала либидо. Келлог считал, что простая и здоровая пища два раза в день желательна без мяса и стимулирующих напитков избавит человека от сексуальных желаний и потому окажет на него благоприятное воздействие — ведь в те времена ошибочно считалось, что онанизм ведет к расстройствам психики, раку, эпилепсии, импотенции и безумию. «Ни чума, ни война, ни оспа, ни любое подобное заболевание не оказывало

столь чудовищного эффекта на человечество, как привычка онанизма», — говорил коллега Келлога, доктор Алан Кларк.

Если бы Келлог и Кларк знали о генной инженерии, я бы не удивился, встрой они в геном кукурузы ген ингибитора синтазы оксида азота в надежде, что такая кукуруза будет давать эффект, противоположный виагре. С другой стороны, нашлись бы и желающие встроить в помидор гены пути биосинтеза каннабиноидов или их аналогов, например, из черных трюфелей (эти грибы, оказывается, тоже вырабатывают психоактивные вещества). Подозрения о существовании ГМ каннабиса уже возникали ранее. В 2012 году в журнале Американской академии криминалистики *Journal of Forensic Science* вышло исследование, посвященное сорту каннабиса с необычайно высоким содержанием каннабиноидов. Увы, анализ показал, что, скорее всего, здесь поработала селекция, а не генная инженерия^[243], хотя, как мы скоро разберемся, стандартные лабораторные тесты можно обмануть.

ГМО можно создавать очень разными, и их рассмотрение требует индивидуального подхода. Как образованный потребитель я понимаю, что ГМО можно сделать таким, что он будет вкуснее и полезнее аналога, но можно сделать вредный и невкусный ГМО (здесь речь идет скорее о теоретической возможности). Мне важен характер генетической модификации, а не абстрактная и бессмысленная этикетка «содержит ГМО», которая для меня мало чем отличается от этикетки «содержит сепульки».

Многие люди страдают от пищевых аллергий, причем аллергии могут быть разные, а значит, выбор безопасных продуктов питания в какой-то степени зависит от индивидуальных особенностей человека. У кого-то аллергия на яблоки, у кого-то на клубнику, а у меня вот на крабов. Если в картошку встроить ген из генома клубники — это может смутить тех, кто не ест клубнику, но не смутит меня. Если же в картошку встроить ген из генома краба, то мне стоит проявить осторожность. Не исключено (хоть и маловероятно, ведь у краба тысячи генов), что моя аллергия как раз на белок, кодируемый этим геном. К счастью, в случае наиболее распространенных аллергий белок, вызывающий аллергию, известен. Гены, кодирующие такие белки, можно либо не использовать для генной инженерии вовсе, либо предупреждать покупателей, что продукт может вызвать аллергию. Отмечу, что это имеет смысл не только в случае ГМО, но и в случае, когда в продукт просто добавлена клубника или мясо краба. Подобная информация может пригодиться, а вот этикетка «содержит ГМО» не помогает сделать разумный выбор.

Самая бессмысленная маркировка — «генетически безопасный продукт», ее с чистой совестью можно клеить на что угодно. Маркировка «не содержит ГМО» не намного лучше. Мне она говорит лишь о том, что производитель не уважает мои интеллектуальные способности и полагает, что я поведусь на дешевый рекламный трюк. Как вам сорт растения, которое «не ГМО», зато по сравнению с исходным видом содержит пару генов природной агробактерии, десяток вирусных вставок неизвестного назначения и тысячу точечных мутаций, индуцированных гамма-излучением, которым обрабатывали семена в ходе традиционной селекции? А ведь примерно так можно сказать практически про любое культурное растение, и слово «ГМО» уже не кажется таким страшным. Почему использование генной инженерии нужно отмечать на этикетке, а факт применения методов селекции, химического или радиационного мутагенеза — нет?

Впрочем, совершенно не очевидно, что страшный продукт радиационного мутагенеза и селекции представляет какую-то угрозу для здоровья, поэтому и такая информация не имеет практической ценности. Если бы были исследования, показывающие, что один сорт лучше остальных, что в нем больше каких-то полезных веществ (полезность которых тоже подтверждается исследованиями, а не тем, что им присвоили красивое название вроде «карбамида»), — я бы хотел об этом знать. Но именно этой информации производитель обычно не сообщает, а покупатель вынужден разбираться сам, например с помощью СМИ. К чему это приводит в эпоху, когда СМИ рассказывают про НЛО в принтере и улетевшую в небеса Атлантиду, догадаться не сложно.

Если нам важно знать, насколько продукт полезен, давайте рассматривать результаты исследований с использованием объективных показателей: смертность, продолжительность жизни, частота раковых заболеваний. Если мы хотим знать, какие гены можно обнаружить в продукте, давайте требовать полный список генов, прочитанный полный геном организма. Пусть установят все последовательности нуклеотидов ДНК и опубликуют! Тут я, конечно, защищаю интересы ученых. Понятно, что рядовому человеку опубликованный геном помидора ничего не даст, но ученые смогут сравнить разные сорта и понять, почему одни вкуснее, чем другие, или лучше растут, — а потом просветить общество.

Проект по чтению геномов тысячи людей^[244] вдохновил в 2009 году группу молекулярных биологов опубликовать статью с призывом прочитать тысячу и один геном цветочного растения *Arabidopsis thaliana* — одного из

важнейших и наиболее изученных модельных организмов^[245]. Тысячу геномов *Arabidopsis* пока не прочитали, зато прочитали 3000 геномов риса (статья об этом опубликована в журнале с чудесным названием *Gigascience* — «Гиганаука»^[246]). Кроме того, запущен проект по чтению тысячи разных растительных геномов, прежде всего полезных растений, которые умеют производить какие-нибудь нужные нам вещества, например растительные масла.

Сегодня благодаря развитию технологий нового поколения процедура чтения геномов стала сравнительно дешевой. Производителю это обойдется от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч долларов на каждый сорт, в зависимости от размера генома организма. Учитывая, что в супермаркетах мы покупаем преимущественно продукты массового потребления от крупных производителей с оборотами в миллиарды долларов, это капля в море производственных издержек. Зато потом на этикетку каждого продукта питания можно поместить правдивую информацию: «Продукт содержит молекулы ДНК со следующими нуклеотидными последовательностями...» Дальше, поскольку геном растения, как правило, составляет сотни миллионов или даже миллиарды нуклеотидов, последовательность которых, естественно, не уместится на этикетке (и даже на всей поверхности магазина, если писать читаемым шрифтом), прикрепляется ссылка на адрес сайта, где эту информацию можно скачать. Ниже приведен QR код. Если навести на него свой телефон, вы попадете на сайт, где размещен геном риса *Oryza sativa japonica*.



Если производитель откажется читать геном своего продукта, пусть отмечает, что его продукт является БОНГом — то есть биологическим организмом с неизвестным геномом. Уверен, что тут многие защитники «натуральных» продуктов резко изменят свою точку зрения, опомнятся и заявят, что не хотят такой маркировки. Они будут правы, когда скажут:

рядовой потребитель все равно не понимает, что означает эта генетическая информация! Миллионы нуклеотидов проанализировать сложно даже специалисту! Но рядовой потребитель, скорее всего, точно так же не понимает, что означает фраза «не содержит ГМО». А для специалиста полный геном — это интересные данные, которые можно исследовать как из чисто научного интереса, так и с точки зрения поиска в продукте каких-нибудь потенциально опасных аллергенов.

Наличие прочитанного полного генома также облегчит выявление несоответствия товара этикетке — например, если в фарш из баранины подмешивают свинину или если один сорт картошки подменяют другим. А на сайте производитель также может выложить подробную информацию о том, прошел ли сорт какие-нибудь исследования на безопасность. В последнем случае преимущество сразу появится у ГМ сортов.

Мне кажется, что предложенный подход решает все проблемы маркировки. Перейдя от термина ГМО к новому термину БОНГ, мы защитим интересы всех. Потребитель получит максимально подробную информацию о генетическом составе продуктов, которые он употребляет, ученые получат доступ к огромному количеству прочитанных геномов, которые можно исследовать. Исчезает дискриминация по отношению к продуктам, созданным методами генной инженерии. Довольны все честные бизнесмены и производители, кроме тех, которые пытались продавать картошку в два раза дороже, наклеив на нее бессмысленные этикетки.

Маркировка «не содержит ГМО» в лучшем случае отражает отсутствие в геноме организма известных вставок ДНК, которые используются для генной инженерии, зарегистрированы и для которых разработаны протоколы обнаружения. А что, если есть другие, не зарегистрированные вставки? Дело в том, что запретительные и ограничительные меры по отношению к созданию, выращиванию, маркировке или торговле организмами, созданными методами генной инженерии, могут привести к развитию черного рынка биотехнологий. А то и уже привели.

Если организм был создан методами генной инженерии в тайне и при его создании были приняты меры предосторожности, то определить, что он является генетически модифицированным, будет довольно сложно. Существующие тесты для обнаружения ГМО основаны на том, что известен набор генов, которые использовались генными инженерами при создании зарегистрированных ГМ сортов. Как правило, эти гены хорошо изучены и запатентованы, их последовательности известны ученым и контролирующим организациям. Наиболее простые тесты на ГМО сводятся

к тому, что мы проверяем, есть ли в образце последовательности упомянутых генов. Если их нет, организм признается «не содержащим ГМО».

Продукт, созданный методами генной инженерии, пройдет этот тест, если при его создании использовались другие (незарегистрированные) гены или если переносимые гены были правильным образом изменены. Фактически он будет ГМО, но доказать это в суде будет очень трудно. Давайте рассмотрим один из способов изменить уже изученный ген таким образом, чтобы его присутствие было сложно обнаружить в ходе рутинной проверки.

Ранее мы обсуждали ген, кодирующий *Cry-токсин*, который производится бактерией *Bacillus thuringiensis*, — он делает растение устойчивым к вредителям. Как уже упоминалось, это одна из самых распространенных, изученных и экономически выгодных генетических модификаций. Ниже приведена нуклеотидная последовательность природного гена *Cry-токсина* в одном из бактериальных штаммов.

```
ATGGAAATTACAGATATTGTATTAAAAATATATGATTTTATC
GAGTGGGATTACGTAACSTAATCAAGATGGAATACCTTATACT
CTTTTGTATAAAGCCATCTATGAATATGAACTTAATGATACG
GTTACTATTCCAGAAASTAAAGTTTTTAAAACTACTCCGATT
CCAATTGCTTCCGCCSTAACSTATAACTGAAAATAGGTCATCA
CAAACACAGCTTCACASTATAAAATTTTCCGAAAAAAAAATG
GAATCGGTCACCAACACTACTGTTCATGGTTTTAAATTTGGT
GGTGCAATTAAAGTTGGTGCAAAAGGTACAGTAACTGCAAAAT
TTTTTAGTATCAGGCGGAACAGCGGAAGCGAATGTTGAACTT
TCTTTAACAGGAGAATATAATTATAGTTTCTGACTACAGCAAAT
GTCAATCAAACAGAAAAAACATGGGAAATAACAGAAAAACGTA
AGTGTTGCCTCACATACTAGTTTAAACGAGCCAACTTATAATT
ATGCAAGCAGACATCAGAGTTCCTATGATATTAAACTCTAAT
CTTATAGGAAAGCGATATTATGATGACTATGCCAATATGTTT
TTTTCGTATATTTTCCAAAGTAAAACAAGCGGTGGAACAGAA
ATGATTTCTCCAGCTAGTAGATTAGCTAATCAATCATGGCCT
GGAAAACSTATAGTTTTTAAATCTGGAGGTTCAAATGGATCT
CTGAATTTAAGTGGATTTCGGATATTCTGATTTATATAAAGGT
CTATATGCATTTATTAGATACACTGAAACCCCATTAGATAGA
TATTCATCACCTGGTAAAACATGGGATTCTGAATTTGATACAT
TTAAGAGATGGACAGATTTTGAATGTATATGATAATAGAGGT
ATTGTAAAACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA
```

А вот аминокислотная последовательность белка, который кодирует этот ген.

MEITDIVLKIYDFIEWDYVTNQDGIPYTLFDKAIYEYELNDT
VTIPETKVFKTTPIPIASALTITENRSSQTQLHTIKFSEKKM
ESVTNTTVHGFKIGGAIKVGAKGTVTANFLVSGGTAEANVEL
SLTGEYNYSSTTANVNQTEKTWEITENVSVASHTSLTSQLII
MQADIRVPMILNSNLIGKRYDDYANMFFSYIFQSKTSGRTE
MISPASRLANQSWPGKPIVFKSGGSNGSLNLSGFGYSDLYKG
LYAFIRYTETPLDRYSSPGKTWDSNLIHLRDGQILNVYDNRG
IVKPVRLVE

Все последовательности находятся в свободном доступе, и любой специалист знает, где их найти. Обычный тест на наличие вставки в геноме организма заключается в поиске ее нуклеотидной последовательности в образце. Самый простой способ называется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Его часто представляют как точный и надежный подход для обнаружения трансгенных вставок^[247]. Существуют и другие, но метод ПЦР в его различных вариациях — самый дешевый, широко используемый и признан большинством регулирующих организаций.

ПЦР — один из важнейших многофункциональных инструментов в руках биотехнолога. Он был разработан в 1984–1986 годах американским биохимиком Кэри Муллисом^[248] и принес своему изобретателю Нобелевскую премию. ПЦР позволяет в считанные часы размножить одну-единственную молекулу ДНК определенной последовательности до миллиарда копий.

Эта реакция стала возможной благодаря открытию бактерий, живущих в горячих источниках. ДНК-полимераза человека может достраивать вторую цепочку ДНК при температуре тела около 36 градусов. А вот у термофильных бактерий в результате эволюции появились ДНК-полимеразы, работающие при более высоких температурах, например при 72 градусах, и не разрушающиеся даже при очень высоких температурах порядка 95 градусов. Для проведения ПЦР нам понадобится именно такая термофильная полимеразы, а также три чайника. В принципе можно было бы обойтись и одним чайником, а на практике и вовсе использовать программируемые термостаты, но так нам будет проще описать процедуру.

Для работы ДНК-полимеразы, кроме правильной температуры, необходимы следующие компоненты: выделенная из образца ДНК, предположительно содержащая фрагмент, который мы собираемся размножить, свободные нуклеотиды (а точнее дезоксинуклеозидтрифосфаты, но давайте не будем использовать точную терминологию), специальная буферная смесь, содержащая различные ионы, необходимые для работы фермента. Наконец, нужны особые

затравки, праймеры, про которые придется сказать несколько слов отдельно.

Вот наш ген *Cry*-токсина. Но на этот раз запишем его в виде двух комплементарных цепей молекулы ДНК, одну под другой. Точки отображают пропущенный фрагмент середины гена.

```
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATTAA.....AACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA - 3'
3' - TACCTTTAATGTCTATAACATAATT.....TTGGACACTCCGATCAACTCATT - 5'
```

В этой записи появились названия двух концов цепочки ДНК: 5' и 3'. ДНК-полимераза умеет присоединять нуклеотиды только к 3'-концу строящейся цепочки молекулы ДНК. Кроме того, ДНК-полимераза не умеет синтезировать ДНК с нуля, ей нужна затравка (праймер), комплементарная 3'-концу уже имеющейся цепочки ДНК, которую предстоит удвоить. Полимераза начинает достраивать нужную цепь, прикрепляя нуклеотиды к 3'-концу праймера. В живых клетках праймеры состоят из РНК и синтезируются особой РНК-полимеразой (которой затравка не нужна). Но мы будем использовать ДНК-праймеры, которые синтезируют химически в лаборатории, путем последовательного присоединения нуклеотидов друг к другу. Праймеры подбираются таким образом, чтобы между ними находился анализируемый нами ген или его фрагмент. Нам понадобятся два типа праймеров, изображенные ниже (стрелки показывают направления достраивания цепочек ДНК).

```
[праймер 1] < _____ < 3' - GACACTCCGATCAACTCATT - 5'
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATTAA.....AACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA - 3'

3' - TACCTTTAATGTCTATAACATAATT.....TTGGACACTCCGATCAACTCATT - 5'
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATT - 3' > _____ > [праймер 2]
```

Один праймер комплементарен 3'-концу левой части анализируемого фрагмента, а второй праймер комплементарен 3'-концу его правой части. Концентрация праймеров должна быть высокой, зато исходного умножаемого фрагмента ДНК может быть хоть одна-единственная молекула.

Смешаем все вышеупомянутые компоненты вместе с праймерами и ДНК-полимеразой из термофильной бактерии в пробирке и вернемся к нашим трем чайникам. В первом чайнике мы будем поддерживать температуру порядка 95 градусов. При такой температуре молекула ДНК денатурирует: превращается из двухцепочечной молекулы в две

одноцепочечные. Поместим туда нашу пробирку.

```
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATTAA.....AACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA - 3'
3' - TACCTTTAATGTCTATAACATAATT.....TTGGACACTCCGATCAACTCATT - 5'
```

Во втором чайнике температура будет 58 градусов. Это оптимальная температура для специфичного присоединения наших праймеров, поэтому, когда мы поместим туда нашу пробирку со смесью, праймеры прилипнут к ДНК по принципу комплементарности.

```
[праймер 1] <_____< 3' -GACACTCCGATCAACTCATT - 5'
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATTAA.....AACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA - 3'

3' - TACCTTTAATGTCTATAACATAATT.....TTGGACACTCCGATCAACTCATT - 5'
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATT - 3' >_____> [праймер 2]
```

В третьем чайнике у нас будет температура 72 градуса, идеальная для работы ДНК-полимеразы термофильных бактерий. Когда мы поместим нашу пробирку туда, полимеразы достроят молекулу ДНК до двойной цепочки.

```
3' - TACCTTTAAAGTCTATAACATAATT.....TTGGACACTCCGATCAACTCATT - 5'
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATTAA.....AACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA - 3'

3' - TACCTTTAATGTCTATAACATAATT.....TTGGACACTCCGATCAACTCATT - 5'
5' - ATGGAAATTACAGATATTGTATTAA.....AACCTGTGAGGCTAGTTGAGTAA - 3'
```

Была одна двухцепочечная молекула, а стало две. После этого мы снова помещаем пробирку в чайник при температуре 95 градусов, и цикл повторяется. Один цикл может занимать всего несколько минут, за час можно повторить все около двадцати раз, то есть увеличить концентрацию исходной молекулы в миллион раз. С обычной полимеразой, работающей при температуре 30–40 градусов, такая процедура не прошла бы по двум причинам. Во-первых, сама полимеразы оказалась бы разрушена при высокой температуре, необходимой для разделения цепочек ДНК. Нам бы пришлось каждый раз добавлять полимеразу в реакционную смесь заново. Во-вторых, при низкой температуре праймеры будут прилипать не только к той цепи ДНК, с которой они полностью комплементарны, но и к похожим фрагментам, а значит, мы рискуем умножить не ту последовательность ДНК, которую хотели. Специфичность метода была бы намного ниже.

Высокую чувствительность метода ПЦР наглядно иллюстрирует история, опубликованная в журнале *Nature*TM. Ученые из медицинского

центра Маунт-Синай (США) использовали тройки нуклеотидов, чтобы закодировать цифры и буквы секретного послания. Зашифрованное на языке нуклеотидов сообщение поместили между определенными последовательностями ДНК, к которым у принимающей стороны были праймеры. Капельку раствора с содержащей послание ДНК, перемешанную с обычной человеческой ДНК, нанесли на простой бумажный текстовый документ и отправили его по почте. При этом количество ДНК с сообщением было ничтожным — как абсолютное, так и относительно количества «примесей». Представьте, что вам нужно найти единственное предложение, спрятанное в одной из 170 миллионов книг Британской библиотеки. Примерно такую задачу предстояло решить адресату.

Принимающая сторона использовала ПЦР, чтобы обнаружить фрагмент ДНК с посланием и увеличить число копий этих молекул в миллиарды раз. После этого была установлена последовательность нуклеотидов послания, а само сообщение было расшифровано. Оно гласило «6 июня, вторжение, Нормандия». Так было показано, что можно использовать молекулы ДНК в криптографии. За пятьдесят пять лет до этого исследования, в июне 1944 года, случилась высадка в Нормандии — скоординированная операция совместных сил США, Великобритании, Канады и их союзников против сил Германии во время Второй мировой войны. Криптография сыграла важную роль в успехе этой военной операции.

ПЦР позволяет обнаружить вставку только в том случае, если мы знаем с высокой точностью хотя бы два участка анализируемой последовательности, длиной примерно в двадцать нуклеотидов каждый. А значит, если переносимый ген достаточно сильно изменить, таким методом он обнаружен не будет. Чтобы неточный праймер присоединился к цепочке ДНК, необходимо снижать температуру во «втором чайнике», а это может привести к тому, что праймеры свяжутся неспецифично — с каким-то случайным участком ДНК, что, в свою очередь, приведет к ложноположительному результату.

Напомню, что в стандартном генетическом коде три нуклеотида в кодоне и четыре типа нуклеотидов позволяют закодировать 64 аминокислоты. Но генетический код кодирует лишь 20 аминокислот. Некоторые аминокислоты кодируются несколькими кодонами. Используя это свойство, я предложу нуклеотидную последовательность, которая не существует ни в одной базе данных и не существует в природе. Но тоже кодирует белок *Cry-токсина*, причем идентичный оригинальному. Вот она.

ATGGAGATAACCGACATAGTCTTGAAGATTTACGACTTCAT
 TGAATGGGACTATGTGACCAACCAGGACGGCATTCCTTACA
 CACTGTTTCGACAAGGCTATATACGAGTACGAGTTGAACGAC
 ACAGTCACCATCCCCGAGACAAAGGTCTTCAAGACAACCCC
 CATCCCTATAGCATCAGCTTTGACGATCACGGAGAACCGTT
 CGTCGCAGACGCAACTCCATACCATCAAGTTCAGCGAGAAG
 AAGATGGAGTCTGTGACGAATACGACAGTACACGGATTCAA
 GATCGGCGGAGCTATCAAGGTCGGGGCCAAGGGCACGGTCA
 CGGCTAACTTCTTGGTGTCTGGTGGCACGGCTGAGGCCAAC
 GTCGAGTTATCCTTGACCGGTGAGTACAACTACTCCAGCA
 CAACGGCGAACGTTAACCAGACTGAGAAGACGTGGGAGATC
 ACGGAGAATGTTAGCGTGGCATCCCACACCTCTCTAACCTC
 CCAGCTGATCATCATGCAGGCGGATATTCGCGTCCCCATGA
 TTCTAAATTCCAACCTGATTGGGAAACGTTACTACGACGAT
 TACGCAAACATGTTCTTTCAGCTACATATTTTCAGTCGAAGAC
 CTCGGGCGCGCACCGAGATGATCAGCCCCGCGTCCCGACTGG
 CAAACCAGAGTTGGCCCGGTAAGCCGATTGTCTTCAAGTCG
 GGTGGGTGGAACGGTTCCCTCAACCTTTTCGGGTTTTGGTTA
 CTCAGACCTATACAAGGGGTATACGCTTTCATACGGTATA
 CCGAGACACCCCTCGACCGTTAATCCAGTCCAGGAAAGACT
 TGGGACAGCAACCTTATCCACCTCAGGGACGGGCAAATAT
 TAAACGTCTACGACAACCGAGGCATAGTCAAGCCGGTCCGA
 TTGGTGGAATAG

Ниже приведено сравнение исходной и полученной последовательности гена *Cry-токсина*. Подчеркну, что обе нуклеотидные последовательности кодируют один и тот же белок (хотя описанные изменения могут привести к небольшим изменениям количества производимого белка).

```

Исходный ген ATGGAAATTACAGATATTGTATTAATAATATATGATTTTATCGAGTGGGATTACGTAAC
Новый ген ATGGAGATAACCGACATAGTCTTGAAGATTTACGACTTCATTGAATGGGACTATGTGACC
*****

Исходный ген AATCAAGATGGAATACCTTATACTCTTTTGATAAGCCATCTATGAATATGAACCTAAT
Новый ген AACGAGGACGGCATTCCTACACACTGTTGACAAAGGCTATATACGAGTACGAGTTGAAC
**

Исходный ген GATACGGTTACTATTCAGAACTAAAGTTTAACTACTCCGATTCCAATTGCTTCC
Новый ген GACACAGTCACCATCCCCGAGACAAAGGCTTCAAGACAACCCCATCCCTATAGCATCA
**

Исходный ген GCCCTAATATACTGAAATAGGTCACTACAAACACAGCTTCACACTATAAAATTTTCC
Новый ген GCTTTGACGATCAGCGGAGAACCGTTCGTCGACAGCGCAACTCCATACCATCAAGTTAGC
**

Исходный ген GAAAAAATGGAATCGGTACCAACACTACTGTTTCATGGTTTAAATTTGGTGGTGA
Новый ген GAGAAGAAGATGGAGTCTGTGACGAATACGACAGTACACGGATTCAAGATCGGCGGAGCT
**

Исходный ген ATTAAGTTGGTGCAAAAGGTACAGTAACTGCATAATTTTAGTATCAGGCGGAACAGCG
Новый ген ATCAAGGTCGGGGCCAAGGGCACGGTCACGGCTAACTTCTTGGTGTCTGGTGGCACGGCT
**

Исходный ген GAAGCGAATGTTGAATTTCTTTAACAGGAGAATATAATTATAGTTCGACTACAGCAAT
Новый ген GAGGCCAACGTGAGTTATCCTTGACCGGTGAGTACAATACTCCAGCACAACGGCGAAC
**

Исходный ген GTCAATCAACAGAAAAACATGGGAAATAACAGAAACGTAAGTGTGCCTCACATACT
Новый ген GTTAACCAGACTGAGAAGACGTGGGAGATCACGGAGAATGTTAGCGTGGCATCCCACACC
**

Исходный ген AGTTTAACGAGCCAACTTATAATTATGCAAGCAGACATCAGAGTTCCTATGATATTAAC
Новый ген TCTCTAACCTCCGAGTGCATCATGACGGCGGATATTCGCGTCCCCATGATTCTAAAT
*

Исходный ген TCTAATCTTATAGGAAAGCGATATTATGATGACTATGCCAATATGTTTTTCGTATATT
Новый ген TCCAACCTGATTGGGAAACGTTACTACGACGATTACGCAACATGTTCTTCAGCTACATA
**

Исходный ген TTCCAAGTAAACAGCGGTGCAACAGAAATGATTTCTCCAGCTAGTAGATTAGCTAAT
Новый ген TTTCAAGTCAAGACCTCGGGCCGACCGAGATGATCAGCCCCGCTCCCGACTGGCAAC
**

Исходный ген CAATCATGGCCTGGAAACCTATAGTTTTTAAATCTGGAGGTTCAAAATGGATCTCTGAAT
Новый ген CAGAGTTGGCCCGTAAGCGATTGTCTTCAAGTCGGGTGGGTGCAACGGTTCCCTCAAC
**

Исходный ген TTAAGTGGATTGCGATATTCTGATTATATAAAGGTCTATATGCATTATTAGATACACT
Новый ген CTTTCGGGTTTGGTTACTCAGACCTATACAAGGGGTTATACGCTTTCATACGGTATACC
*

Исходный ген GAAACCCCATTAGATAGATATTCATCACCTGGTAAACATGGGATTGCAATTTGATACAT
Новый ген GAGACACCCCTCGACCGTTACTCCAGTCCAGGAAAGACTTGGGACAGCAACCTTATCCAC
**

Исходный ген TTAAGAGATGGACAGATTTTGAATGTATATGATAATAGAGGTATTGTAAACCTGTGAGG
Новый ген CTCAGGGACGGGCAAAATATTAACGTTACGACAACCGAGGCATAGTCAAGCCGGTCCGA
*

Исходный ген CTAGTTGAGTAA
Новый ген TTGGTGAATAG
*

```

Если вы посмотрите на эти две последовательности, то заметите, что нет ни одного фрагмента ДНК длиной хотя бы в шесть нуклеотидов, который совпадал бы у исходной и новой нуклеотидной последовательности. Это означает, что методом полимеразной цепной реакции будет проблематично обнаружить присутствие такой вставки в

геноме организма. Только что мы обманули существенную часть регулирующих инстанций и вывели на рынок ГМО под видом «органического» продукта. Трудно сказать, догадались ли так делать какие-нибудь компании. В принципе не проблема выяснить, какие праймеры используются для рутинных проверок на содержание ГМО (на самом деле часто ищут не сам ген, а другие, связанные с ним конструкции, например регулирующие его работу участки). Достаточно убедиться, что последовательности, подходящие под эти праймеры, в наших вставках отсутствуют.

Если мы используем вставку, для обнаружения которой у контролирующих организаций нет готовых праймеров, ее поиск превратится в поиск иголки в тысяче стогов сена. При этом тот, кто ищет, не будет знать, в каком именно стоге искать и есть ли вообще иголка. Пусть в качестве метода обнаружения трансгенных вставок противники ГМО кормят нашим растением крыс и ищут у них раковые опухоли. Удачи им в этом слепом эксперименте!

Но это не значит, что невозможно поймать теневого генного инженера. Существуют методы, позволяющие обнаружить не ген, а белок в образце. В данном случае мы использовали известный белок, который никак не меняли, что немного облегчает задачу его обнаружения. Методам анализа белков тоже можно ставить палки в колеса, используя немного измененный белок (например, выделив белок, похожий на *Cry-токсин*, из другой бактерии или заменив в нем какие-нибудь аминокислоты). Подобные вещи и так делают, когда хотят обойти патент на какой-то белок, — ищут новые его варианты и проверяют их эффективность. Полностью скрыть наличие белка сложно, но это и не нужно. Достаточно сделать так, чтобы рутинные тесты дали отрицательные результаты. Подробный анализ — это уже весьма трудоемкая научная работа, требующая привлечения специалистов, которые должны примерно догадываться, что и где они ищут.

Всегда остается, казалось бы, самый надежный способ обнаружения ГМО: полностью прочитать геном растения и проверить, нет ли в этом геноме каких-нибудь странных генов. При «расшифровке» полного генома читаются довольно короткие последовательности, которые затем собираются вместе, подобно пазлу, с использованием специальных алгоритмов. При этом в любом образце ДНК будут присутствовать загрязнения, которые, как правило, выкидываются и в сборке не участвуют. Можно обмануть алгоритмы, участвующие в сборке геномного пазла, чтобы они приняли фрагменты нашей вставки за такие загрязнения. Для этого по бокам от нашей конструкции можно поставить какие-нибудь

бессмысленные последовательности человеческой или бактериальной ДНК. Подобный материал часто случайно попадает в образцы, а значит, отличить его от загрязнений будет сложно. Для того чтобы раскрыть аккуратно скрытую генную модификацию, нужно кого-то подозревать и использовать индивидуальный подход к анализу, что обойдется в приличную сумму и займет много времени.

Если речь идет не о переносе новых, а о выключении каких-то уже имеющихся генов, для этого достаточно, например, поставить в гене преждевременный стоп-кодон. Белок производиться не будет. Такие мутации происходят в природе сами, и отличить их от генной инженерии просто невозможно. Есть и другие генно-инженерные вмешательства, неотличимые от естественных природных процессов, позволяющие снизить активность генов или немного изменить кодируемые ими белки.

Но и с переносом чужеродных генов не все однозначно. Даже если мы нашли доказательство того, что какой-то чужеродный ген был перенесен в геном организма, не всегда понятно, как доказать, что это сделано именно с использованием генной инженерии. В геноме человека есть куча последовательностей, перенесенных в него извне, те же вставки ретровирусов. Это чужеродная ДНК в нашем с вами геноме. Мы — ГМО и, как я уже ранее предлагал, должны приклеить маркировку себе на лоб?

Любопытно, что, если мы схитрим и назовем продукт генной инженерии результатом селекции, это не помешает запатентовать его как селекционный сорт. Это тоже интеллектуальная собственность, ведь интеллектуальную собственность на сорта растений придумали не в *Monsanto*, и патентовать можно не только ГМО. Учитывая то обстоятельство, что многие ГМ сорта позволяют увеличить прибыль, снизить затраты на инсектициды, поднять урожайность, сделать продукты более лежкими и даже более питательными и вкусными, идея их безнаказанного нелегального создания может показаться заманчивой людям, занятым в аграрном секторе. Нелегальные ГМО пойдут в продажу под видом селекционных сортов и будут обладать всеми преимуществами. Их не только можно смело маркировать этикеткой «не содержит ГМО», «натуральный продукт» или «органический», но и, в отличие от зарегистрированных ГМО, не нужно подвергать дополнительным проверкам на безопасность.

Здесь уместно рассказать поучительную историю о том, как ученые из Австралии вывели пшеницу, дающую на 25% больше урожая в засоленной почве^[250]. Пшеница с помощью корней всасывает воду и минералы, а затем вода поднимается вверх к листьям через проводящую ткань — ксилему. У

дикого родственника пшеницы был найден ген, работающий в клетках, окружающих проводящую ткань. Ген кодирует белок, помогающий этим клеткам забирать лишние ионы натрия, тем самым уменьшая избыток соли в воде, поступающей к листьям.

Выводы о функции гена были получены в результате кропотливых исследований, в ходе которых ученые использовали генную инженерию, чтобы перенести обнаруженный ген сначала в клетки дрожжей, а потом в клетки модельного растения *Arabidopsis thaliana*. Но когда речь зашла о создании рыночного сорта пшеницы с этим геном, ученые заявили, что отказались от генной инженерии. Вместо этого они проводили последовательные скрещивания культивируемой пшеницы с ее диким родственником. Скрещивания сопровождались анализом ДНК в поисках искомой модификации генома.

К ученым претензий нет — они проделали сложную и добросовестную работу, но ведь они могли просто взять и перенести ген, получив идентичный результат! В обоих случаях ген одного вида пшеницы оказался бы в геноме другого вида. Но благодаря использованному подходу полученный сорт юридически не является трансгенным, а значит, его не нужно подвергать дополнительным тестам, его будут охотнее покупать, его поля не будут вытаптывать противники ГМО, а Сералини не станет кормить им крыс, чтобы доказать его опасность.

Гринпис ликовал: «эта биотехнология не требует вмешательства в геном», «она не представляет угрозы человеческому здоровью и окружающей среде». Хотя в действительности перенос гена имел место (что это, как не вмешательство в геном?), а безопасность нового сорта не была проверена даже на одном поколении крыс. Но предположим на минутку, что австралийские ученые просто обеспечили себе алиби, а на самом деле использовали генную инженерию? Затрудняюсь представить, как это будут доказывать в суде, если кому-то придет в голову проверить.

Хорошая новость заключается в том, что, даже если все организмы на рынке, включая самые «натуральные» и истыканные маркировкой «не содержит ГМО», на самом деле улучшены с помощью генной инженерии, ничего страшного в этом нет. Это не несет никакой дополнительной угрозы нашему здоровью. Но лучше бы высококачественные и дешевые продукты просто были легальными. Мне выход видится таким: во-первых, необходимо объяснять людям, что ГМО — это хорошо. Во-вторых, нужно умерить регулирование ГМО, приравняв их наконец в правах к обычным продуктам. В-третьих, стоит перейти от бессмысленных маркировок к маркировкам осмысленным, основанным на научных знаниях и важной и

доступной информации о доказанных рисках для здоровья потребителя и о преимуществах продукта.

Глава 11

Синтаксис жизни. Регуляция работы генов

Генную инженерию можно представить с помощью метафоры. Возьмем роман Льва Николаевича Толстого «Война и мир». В этом тексте 2517633 символа, что примерно равно числу «букв» в геноме бактерии возбудителя дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*. Мы собираемся вставить в «Войну и мир» фрагмент из романа «Война миров» Герберта Уэллса, где описано, как инопланетяне вторгаются на Землю, уничтожают правительственные войска в Англии с помощью боевых треножников, но потом погибают, сраженные земными микробами — быть может, той же дифтерийной палочкой.

«Большая сероватая круглая туша, величиной, пожалуй, с медведя, медленно, с трудом вылезала из цилиндра. Высунувшись на свет, она залоснилась, точно мокрый ремень. Два больших темных глаза пристально смотрели на меня. У чудовища была круглая голова и, если можно так выразиться, лицо. Под глазами находился рот, края которого двигались и дрожали, выпуская слюну. Чудовище тяжело дышало, и все его тело судорожно пульсировало. Одно его тонкое щупальце упиралось в край цилиндра, другим оно размахивало в воздухе. Этот толстый молодой человек был незаконный сын знаменитого екатерининского вельможи, графа Безухого».

Это один из возможных результатов вставки фрагмента с описанием марсианина из «Войны миров» в роман Толстого. Согласитесь, образ Пьера Безухова со щупальцем и капающей слюной шокирует. Результат вставки был бы не столь драматичным, если бы текст оказался между главами. В этом случае образ Пьера в воображении читателя остался бы прежним.

Контекст имеет огромное значение и для работы генов. Возьмем ген медузы, кодирующий зеленый флуоресцентный белок. Вставим его в геном дифтерийной палочки сразу за другим геном, кодирующим натриевый канал — белок, находящийся в мембране клетки и пропускающий ионы натрия. Бактериальная клетка начнет производить гибридный белок, который одновременно светится и является каналом. Если мы поместим такую клетку под специальный флуоресцентный микроскоп, то по свечению сможем узнать, в какой части клеточной мембраны расположены натриевые каналы. Если же ген флуоресцентного белка вставить за другим

геном, например за геном калиевых каналов, то мы узнаем и их расположение. Подобные гибридные белки — своеобразные Безуховы-марсиане в нашей аналогии. В зависимости от контекста мы можем сделать марсианином Безухова, а можем Наташу Ростову или Андрея Болконского.

При вышеописанном встраивании одного гена за другим важно учесть несколько факторов. Рассмотрим последовательность кодонов AUG GUG CUC UUA. Здесь закодированы аминокислоты метионин-валин-лейцин-лейцин. Но данную последовательность нуклеотидов можно разбить на тройки кодонов по-другому: A UGG UGC UCU UA. Теперь здесь закодированы триптофан-цистеин-серин. Возможен и третий вариант разбиения данной последовательности на кодоны: AU GGU GCU CUU A. Глицин-аланин-лейцин.



Эти три варианта разбиения последовательности на кодоны называются рамками считывания. На практике синтез белка пойдет только по одной из трех рамок, потому что рибосома начинает синтез не со случайного места, а с конкретного старт-кодона. У эукариот обычно старт-кодомом выступает самый первый кодон AUG (ближайший к 5'-концу), он кодирует метионин. У прокариот, как правило, старт-кодомом выступает

AUG, на расстоянии около восьми нуклеотидов от которого есть особая последовательность Шайна — Дальгарно. Обычно она содержит фрагмент AGGAGG. Генным инженерам важно понять, какая рамка считывания будет использоваться. Если мы хотим получить гибридный белок, оба гена должны оказаться в одной рамке считывания.

Кроме того, нужно учитывать, что первый ген, за которым мы встраиваем второй, имеет стоп-кодон. На стоп-кодоне синтез белка заканчивается, и дальнейшая последовательность нуклеотидов значения не имеет. Для того чтобы получился гибридный белок, нужно либо убрать этот стоп-кодон, либо вставить второй ген до него. Теперь, когда мы поняли, как создавать гибридные белки, давайте разберемся, как нам заставить бактерию производить чистый флуоресцентный белок.

Возьмем ген флуоресцентного белка и вставим его в геном бактерии между двумя другими генами, так чтобы он их не задевал. Для того чтобы ген работал, необходимо, чтобы с него считывалась молекула РНК. Для этого перед геном должен располагаться специальный участок, который называется промотор. Фермент РНК-полимераза связывается с промотором, а затем начинает перемещаться вдоль молекулы ДНК (строго в одном направлении, от 5'-к 3'-концу), синтезируя комплементарную молекулу РНК, которая впоследствии станет инструкцией для синтеза белка.

Место начала считывания РНК у бактерий определяется так: за 10 нуклеотидов до него должен быть участок с последовательностью, похожей на ТАТААТ, а за 35 нуклеотидов — участок, похожий на TTGACA. У эукариотических организмов все сложнее, и мы поговорим о них позже.

В предыдущем примере генной инженерии нас не волновало наличие промотора, ведь у исходного гена, к которому пристроили ген зеленого флуоресцентного белка, бактериальный промотор уже был. Промотор должен быть перед любым местом в геноме, с которого считывается РНК. Но у нашего гена медузы нет собственного бактериального промотора, и вставили мы его в произвольное место, а не туда, где он непременно есть. Необходимый промотор проще всего вставить сразу вместе с геном. Берем бактерий, выделяем из них ДНК, вырезаем из этой ДНК участок промотора, присоединяем промотор к гену медузы, а затем вставляем всю конструкцию в геном живой бактерии. Альтернативно промотор или конструкцию целиком можно синтезировать на специальном химическом синтезаторе.

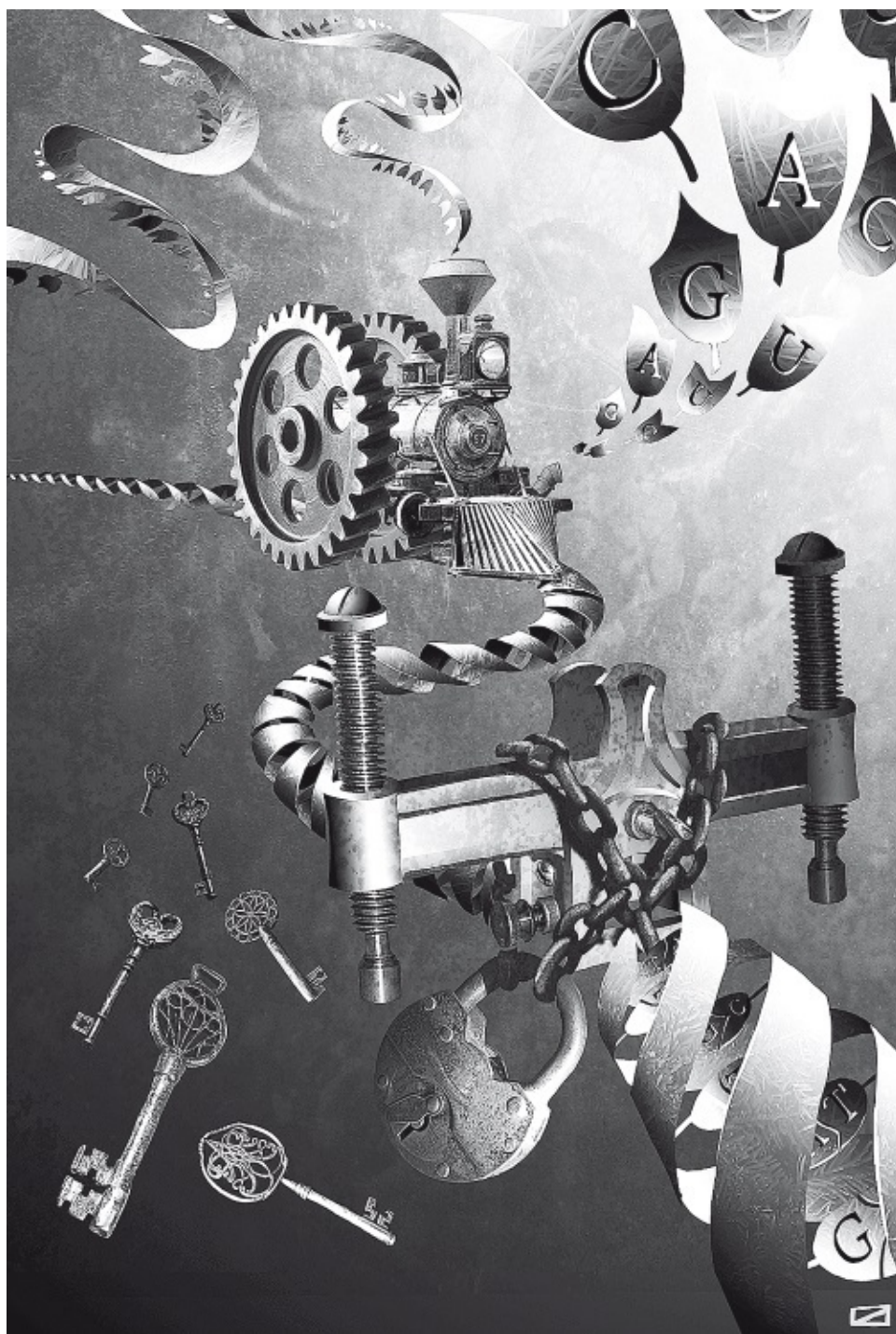
Теперь у нас в романе «Война и мир» появились чистокровные марсиане. «Андрей Болконский проснулся и выглянул в окно. За окном

находился огромный металлический цилиндр. Большая сероватая круглая туша, величиной, пожалуй, с медведя, медленно, с трудом вылезала из цилиндра», а продолжение вы знаете.

Давайте теперь усложним задачу. Мы хотим, чтобы флуоресцентные белки медузы появлялись в тех бактериях, которых мы покормили сахаром, а точнее конкретным видом сахара — лактозой. Для этого нам потребуется несколько дополнительных генетических конструкций, которые мы позаимствуем у кишечной палочки. Сначала мы добавляем к гену флуоресцентного белка регуляторную последовательность — оператор. Когда оператор свободен, синтез белка происходит, а когда оператор заблокирован, зеленый белок не появляется. Дополнительно мы встраиваем еще один ген, кодирующий белок-репрессор. Этот белок может связываться с оператором и таким образом останавливать синтез зеленого белка. Механизм действия репрессора такой: он мешает РНК-полимеразе присоединиться к молекуле ДНК, что предотвращает синтез РНК. Нет РНК — нет белка.

Мы выбрали не простой репрессор. Как у любого героя романа, у него есть слабость — он любит лактозу и изменяет с ней оператору. Когда в клетке есть лактоза, репрессор связывается с этим сахаром. Оператор остается одиноким, и РНК-полимераза спокойно синтезирует РНК. Когда лактозы нет, репрессор возвращается к оператору и блокирует синтез РНК нашего гена. Поэтому клетка будет светиться зеленым, если в среде есть лактоза, но не будет светиться, если лактозы нет. Так мы получили светящийся датчик лактозы в виде генетически измененной бактерии. Остается лишь поместить бактерию под специальный микроскоп.

Ген белка репрессора и последовательность оператора были лишь обнаружены человеком, но придуманы они были природой. Кишечная палочка использует описанную выше систему, для того чтобы регулировать работу некоторых собственных генов. Когда лактозы много, кишечная палочка производит белок, который расщепляет лактозу на глюкозу и галактозу — два других сахара. Когда лактозы нет, экономной бактерии не нужен этот фермент, и белок-репрессор помогает остановить его синтез.



Давайте и в нашей версии романа «Война и мир» поставим оператор с репрессором. Скопируем перед описанием сцены с марсианами длинный авторский монолог из четвертого тома. Обычный человек, дойдя до этого монолога, уснет и ничего не узнает про марсиан. Но если он вооружится чашечкой крепкого кофе, возможно, сон удастся отогнать, и читатель осилит текст до конца. В нашей конструкции кофе играет роль лактозы у

бактерий, сон — роль репрессора, а монолог — роль оператора, навлекающего сон. Нет кофе — нет истории про марсиан.

Можно предложить и другое сравнение. ДНК — это рельсы, по которым едет поезд — молекула РНК-полимеразы. Оператор — это место, где установлен шлагбаум, репрессор — это сам шлагбаум, а роль лактозы выполняет работник, управляющий шлагбаумом. Этот работник — человек важный, поэтому, когда его нет на службе, шлагбаум на всякий случай опущен и поезд вынужден стоять и ждать неопределенное время. Но когда работник возвращается, шлагбаум поднимается. Единственное биологически важное уточнение заключается в том, что репрессор на самом деле не столько мешает РНК полимеразе двигаться по ДНК, сколько не дает ей «встать на рельсы», соединиться с промотором. Поэтому промотор и оператор, как правило, находятся очень близко.

Благодаря различным операторам и репрессорам бактерии могут включать и выключать свои гены в зависимости от условий окружающей среды, от наличия питательных веществ, температуры и так далее. Когда мы говорим о многоклеточных организмах, например о растениях или животных, все становится несколько сложнее. Во всех клетках взрослого растения приблизительно одинаковая ДНК (с небольшими отличиями из-за случайных мутаций), но клетки могут быть совершенно разными. Одни клетки расположены в листьях, и им нужно производить много белков, участвующих в фотосинтезе. Другие расположены в стебле и отвечают за транспорт питательных веществ. Третий тип клеток формирует цветки и должен быть яркоокрашенным, чтобы привлекать опылителей. Возможны десятки и даже сотни разных типов клеток, в которых работают разные гены. И это все должно как-то саморегулироваться.

Прежде чем РНК-полимераза сможет начать синтез РНК какого-то гена в эукариотической клетке, с его промотором должно связаться множество белков, которые называются факторами транскрипции. В сущности, бактериальный белок-репрессор, о котором шла речь выше, — это тоже фактор транскрипции, просто у эукариот их много и они работают сообща. Разнообразие факторов транскрипции, способных узнавать разные участки ДНК, у эукариот очень велико. Одни промоторы используют одни факторы транскрипции, а другие — другие. В зависимости от условий, расположения и окружения клетки производят разные факторы транскрипции, поэтому у них работают разные гены, и это очень удобно для генного инженера.

Личинка колорадского жука питается листьями картошки. Есть ген бактерии, кодирующий токсичный для личинки белок. Мы можем

перенести этот ген в геном картошки и поместить перед ним универсальный промотор, такой, чтобы он работал во всех клетках растения. Но зачем заставлять картошку тратить энергию и питательные вещества на производство этого белка там, где он не нужен, например в клубнях, которые вредители не едят? Мы можем узнать, какие гены работают исключительно в листьях картошки, и позаимствовать промоторы этих генов. Если поместить под такой промотор ген токсичного для вредителей белка и внедрить эту конструкцию в геном растения, мы добьемся того, что производиться наш белок будет только в листьях, но не в клубнях. Мы получаем гораздо более точный и экономный метод борьбы с вредителями.

Еще один важный механизм регуляции работы генов эукариот — РНК-интерференция. Изначально это явление было открыто у круглых червей *Caenorhabditis elegans*, но впоследствии оказалось, что оно присутствует повсеместно в клетках всевозможных эукариот. Молекула РНК, в отличие от ДНК, как правило, одноцепочечная. Не потому, что РНК не может образовывать двойную цепочку, а потому, что гены почти всегда читаются только в одну сторону. Поэтому комплементарных друг другу молекул РНК, способных соединиться вместе, почти не образуется. Однако двухцепочечная РНК встречается у некоторых вирусов, поэтому клетки с опаской относятся к таким молекулам и пытаются уничтожить все, что на них похоже.

Для этого клетки многих эукариот производят белок, который называется *Dicer*. Он способен распознавать длинные двухцепочечные молекулы РНК и разрезать их на короткие фрагменты длиной около двадцати нуклеотидов. Эти короткие двухцепочечные молекулы расплетаются, и если одна из цепочек захватывается комплексом, который называется RISC, то он, подобно полицейскому, ищущему преступников по отпечаткам пальцев, рыщет в поисках комплементарных захваченному РНК-фрагменту молекул РНК и разрезает их на части.

Система РНК-интерференции стала прекрасным методом для изучения работы генов и генной инженерии, так как она позволяет на время избирательно выключать гены, работающие в клетке. Технология получила название «нокдаун» — в противопоставление технологии нокаут, когда ген выключается навсегда в результате его удаления или повреждения мутациями.



Допустим, мы хотим узнать, что будет с круглым червем, если в нем временно выключить некий ген, который называется HIF-1. Предположим, мы ничего не знаем про этот ген, кроме его нуклеотидной последовательности. Мы можем синтезировать фрагменты РНК, совпадающие с какой-то частью РНК этого гена, и фрагменты, комплементарные им. Смешав эти два типа фрагментов, мы получим

двухцепочечные молекулы РНК. Если мы вколем их круглому червю, RISC в его клетках решит, что это нападение вируса, и начнет разрушать все похожие последовательности РНК, то есть РНК гена HIF-i. Не будет РНК — не будет синтеза белка. Было показано, что круглый червь с подавленной работой гена HIF-i живет почти на 20% дольше своих собратьев^[251].

Круглый червь оказался замечательным объектом для изучения РНК-интерференции, потому что двухцепочечная РНК очень легко распространялась по его телу от клетки к клетке. Было достаточно вколоть двухцепочечную РНК в какую-то часть животного или даже просто покормить его генетически модифицированными бактериями, производящими такую РНК, чтобы во всех клетках организма выключился интересующий нас ген. Не у всех многоклеточных организмов РНК-интерференция будет работать столь системно и эффективно. Тем не менее технология нашла применение для борьбы с некоторыми насекомыми-вредителями.

В 2015 году в журнале *Science* был описан новый генетически улучшенный сорт картошки, устойчивой к колорадскому жуку благодаря РНК-интерференции. Новый сорт не синтезирует никакого нового белка, но производит большое количество двухцепочечной РНК, соответствующей одному из жизненно важных генов колорадского жука^[150]. Чтобы двухцепочечная РНК не была разрезана белком *Dicer*, который должен быть в любой клетке картошки, авторы работы пошли на хитрость. Они внедрились гены, производящие двухцепочечную РНК, не в ядерный геном картошки, а в геном хлоропластов. Хлоропласты, как и митохондрии, имеют свою ДНК и свою мембрану, и внутри хлоропластов механизм РНК-интерференции не работает.

А вот личинка колорадского жука, наевшись такой трансгенной картошки с двухцепочечной РНК, по полной получает РНК-интерференцию с блекджеком, *Dicer*'ом и RISC'ом, и гибнет из-за отключения жизненно важного гена. РНК-интерференция требует очень высокого уровня сходства между выключаемым геном и двухцепочечной молекулой РНК, поэтому можно создавать молекулы, которые действуют на единственный вид вредителей или на определенную их группу, не влияя на другие организмы.

Еще один важный результат использования РНК-интерференции в биотехнологии — создание деревьев с низким содержанием лигнинов и высоким содержанием целлюлозы. Лигнины придают дереву твердость и защищают его от вредителей, поэтому древесина с высоким содержанием

таких полимеров используется для изготовления мебели. А вот для эффективного производства бумаги высокого качества полезно иметь деревья, в которых лигнинов минимальное количество, но много целлюлозы. Существуют ферменты, участвующие в выработке лигнинов в растениях^[252]. ГМ деревья с подавленным синтезом одного из таких ферментов дают больше древесной массы, необходимой для производства высококачественной бумаги, то есть позволяют сделать процесс более дешевым и экологически чистым, ведь обычно лигнин приходится удалять при помощи довольно опасных для окружающей среды химических веществ.

Похожие подходы используются для создания гипоаллергенных продуктов, яблок, которые не темнеют на воздухе из-за сниженной активности окислительных ферментов, и так далее. А вообще РНК-интерференция применяется для снижения уровня синтеза тех или иных белков в ГМ растениях уже очень давно. Еще в 1988 году с ее помощью удалось сделать помидоры, которые остаются твердыми, хорошо переносят транспортировку и при этом не теряют вкуса. В них уменьшили содержание фермента, который разрушает клеточную стенку растительных клеток, приводя к размягчению плода^[253]. Томатная паста с ГМ помидорами, разработанными британской компанией *Zeneca*, стала первым ГМ продуктом питания на рынке. Она продавалась с добровольной гордой маркировкой «сделано из генетически модифицированных помидоров!» и пользовалась огромной популярностью у покупателей, опережая многих конкурентов. Это длилось вплоть до 1999 года, когда истерия вокруг ГМО (подкрепленная некорректной публикацией Арпада Пуштаи) достигла таких масштабов, что продавать ГМ продукты стало очень невыгодно и этот товар, увы, исчез с полок магазинов. Сегодня на прилавках мы часто видим недозрелые помидоры, вкус которых принесен в жертву товарному виду.

Любопытно, что и при обычной селекции некоторые новые признаки культивируемых растений могут возникать из-за включения РНК-интерференции. Кожура бобов дикой сои имеет черный цвет из-за наличия в ней большого количества антоцианов. Селекционеры вывели сою с желто-коричневой кожурой. Отсутствие черного пигмента связано со спонтанной мутацией — инвертированным удвоением довольно большого участка ДНК, кодирующего ферменты^[254], необходимые для синтеза антоцианов^[255]. В результате мутации синтезируются не только правильные молекулы РНК этих генов, но и комплементарные молекулы.

При взаимодействии этих двух типов молекул образуются двухцепочечные РНК, возникает РНК-интерференция, и РНК обоих типов разрушаются. В результате мутация носит доминантный характер. Есть и другие аналогичные примеры [\[256\]](#).

Теперь, когда мы знаем о некоторых правилах синтаксиса жизни, мы можем наконец поговорить о методах создания трансгенных организмов, не способных к размножению.

Первая технология самая простая и не основана на генной инженерии — создание стерильных гибридов. Если скрестить осла и лошадь, то получится мул, который с высокой вероятностью будет стерил. Если скрестить гипотетическую трансгенную лошадь и осла, мы получим стерильного трансгенного мула. Аналогичный подход годится и для других организмов, в том числе для растений: две линии подбирают таким образом, чтобы их гибриды были стерильны. Делают одну или обе линии трансгенными. Эти трансгенные особи могут производить семена, но когда возникает необходимость получить стерильное потомство, две линии перекрестно скрещивают, получая гибриды, неспособные к половому размножению.

Второй способ — выведение растений, способных размножаться только вегетативно. Наверное, вы пробовали кишмиш — виноград без косточек, но задумывались ли вы, как он размножается? У кишмиша оплодотворение происходит самым обычным путем: в ягоде закладываются зачатки семян, но их развитие на ранних стадиях обрывается. Отсутствие семян не препятствует размножению этого винограда черенками и отводками. Другой пример — культивируемый банан. В результате мутаций, отобранных селекционерами, его плод не содержит семян, способных дать потомство, поэтому размножаться он может только вегетативным путем. Банан и кишмиш — мутанты, как и любые другие культурные растения, которые мы едим.

Третий способ похож на второй — создание растений, не способных производить пыльцу, то есть растений с мужской стерильностью. Такие растения можно опылять, но сами они никого опылить не могут. Для создания мужской стерильности обычно используют бактериальный ген, кодирующий токсичный для растений белок, который называется барназа. Этот белок разрушает молекулы РНК [\[257\]](#). Ген барназы ставят под промотор, который работает только в клетках, выстилающих пыльники и снабжающих питательными веществами пыльцевые зерна. Если эти клетки погибают, пыльца не может развиваться. Такая технология пока что

использовалась только для создания сортов рапса, цикория и риса, причем стоит отметить, что знаменитая *Monsanto* не имеет к ней никакого отношения. Эту технологию применяют нидерландская компания *Bejo Zaden* и немецкая *Bayer CropScience*.

Еще один способ скорее умозрительный в силу того, что на практике он не применяется, но очень интересен в теории — «ген-терминатор». На самом деле речь идет о целой системе из нескольких генов. Эта схема запросто послужит настоящим мастер-классом на тему управления развитием живых организмов. Предлагаю сделать глубокий вдох, прежде чем читать дальше.

Итак, нам надо получить растение, которое будет способно к половому размножению, но сможет давать и стерильные семена, если мы этого захотим. Существует промотор, который связывается с РНК-полимеразой только на ранних этапах развития семян. Рядом с этим промотором ставится ген, который кодирует токсичный белок, вызывающий смерть клетки. Смерть наступает от того, что белок связывается с рибосомой и нарушает ее работу. Без функциональных рибосом клетка не может синтезировать белки и осуществлять свою жизнедеятельность. Между промотором и геном токсичного белка ставится специальная вставка — блокатор. Благодаря этой вставке ген не работает, РНК не синтезируется, и токсин не образуется. Еще один ген производит рекомбиназу — фермент, умеющий вырезать блокатор из молекул ДНК. Ген рекомбиназы в обычных условиях не работает, потому что между промотором и геном рекомбиназы есть оператор, на который в обычных условиях садится белок репрессор. Пока есть репрессор, рекомбиназа не работает, блокатор остается на месте, а семена растения развиваются нормально. Но есть еще вещество — индуктор, которым можно обработать созревшие семена. Индуктор блокирует репрессор, как следствие, производится рекомбиназа, которая вырезает блокатор. Когда семена обработанных индуктором растений начнут развиваться, в них включится летальный ген, и мы получим стерильное растение. Думаю, если читатель выучит этот абзац наизусть, он сможет произвести большое впечатление на собеседника или собеседницу.



До сих пор мы говорили о генах, которые кодируют одиночные белки. У эукариот часто один ген может кодировать сразу несколько белков. Часто молекула РНК выходит из ядра не сразу, а после того, как она подвергнется модификации — сплайсингу. При сплайсинге некоторые участки РНК, которые называются интроны, вырезаются, а другие, экзоны, сшиваются вместе. Иногда вырезаются одни интроны, а иногда другие. Благодаря

такому «альтернативному» сплайсингу увеличивается разнообразие синтезируемых клеткой белков.

В качестве примера рассмотрим самый большой белок человека — титин. Он выступает в роли своеобразной молекулярной пружины, поддерживающей структуру саркомеров — базовых сократительных единиц поперечнополосатых мышц^[258]. У человека суммарная масса этого белка в мышцах может достигать 0,5 килограмма. Ген титина насчитывает 363 экзона, состоящих из 114414 нуклеотидов, кодирующих 38138 аминокислоты^[259]. В разных клетках сплайсинг РНК титина может происходить по-разному, поэтому в одних мышцах может производиться полноразмерный титин, а в других — укороченный. Большинство изоформ титина состоят из 27–34 тысяч аминокислот, но есть и сравнительно короткие, длиной в 5604 аминокислоты, встречающиеся, например, в сердечной мышце.

Современным рекордсменом по количеству вариантов сплайсинга является ген DSCAM из мушки дрозофилы, способный производить 38016 разных молекул РНК^[260]. DSCAM-подобные гены возникли более 600 миллионов лет назад и играют важную роль в развитии нервной системы у животных^[261]. DSCAM человека не обладает таким разнообразием альтернативных РНК-вариантов, зато его чрезмерная активность, например в результате появления лишней 21-й хромосомы, на которой он у нас расположен, по-видимому, может приводить к развитию синдрома Дауна. Если генный инженер переносит в организм ген, РНК которого в норме подвергается разным вариантам сплайсинга, он может заранее вырезать последовательности интронов, чтобы ген кодировал только один белковый продукт.

Создать генетически модифицированный организм, производящий зеленый флуоресцентный белок, несложно, но с некоторыми белками возникают проблемы. Дело в том, что не только РНК, но и белки могут подвергаться существенным модификациям в клетках. Ген предшественника инсулина кодирует белок размером в 86 аминокислот. Специальный фермент вырезает из предшественника инсулина фрагмент в 35 аминокислот, после чего оставшиеся два фрагмента длиной в 21 и 30 аминокислот соединяются друг с другом. Только тогда получается готовый гормон инсулин.

Хотя некоторые белки могут вырезать из себя кусок без какой-либо дополнительной помощи^[262], инсулин не из их числа. Бактерии не способны вырезать нужный фрагмент из предшественника инсулина.

Поэтому, чтобы производить инсулин в бактериях, его ген разрезают на части. Одним бактериям переносят фрагмент гена, кодирующий 21-ю аминокислотную субъединицу инсулина, другим — фрагмент, кодирующий 30-ю аминокислотную субъединицу. Обе субъединицы выделяют, очищают и смешивают вместе, чтобы они связались друг с другом, и в итоге получается инсулин, идентичный инсулину человека.

Скептически настроенный к генной инженерии человек мог бы спросить: если синтаксис жизни столь сложен, если имеется столько подводных камней, то где гарантия, что генетически модифицированный организм будет производить нужный нам белок, а не какую-то ерунду? Заранее дать такой гарантии нельзя, но когда мы уже получили новый сорт или породу организма, мы можем сравнить его белки с белками исходного сорта или породы. Мы можем выделить полученный белок и убедиться в том, что это именно тот белок, который нам нужен, что он был синтезирован правильно и имеет требуемые свойства. Мы также можем проверить, правильно ли встроились сложные генные конструкции с промоторами и операторами и не натворили ли они бед в измененном нами геноме. Хотя методы встраивания генов не всегда точны, мы можем использовать методы чтения ДНК, чтобы понять, какие гены были встроены, в каком количестве и в каком геномном окружении. О том, как читаются генетические последовательности, расскажет следующая глава.

Глава 12

Предъявите ваш геном. Чтение ДНК, геномный анализ, геномные войны, персонализированная медицина, метагеномика

В 1964 году американский биохимик Роберт Холли с коллегами установили последовательность нуклеотидов молекулы транспортной РНК, необходимой для присоединения аминокислоты аланина к синтезирующимся аминокислотным последовательностям белков^[263]. За это открытие в 1968 году им дали Нобелевскую премию. В 1972-м в лаборатории бельгийского молекулярного биолога Вальтера Фьера впервые в истории была установлена последовательность нуклеотидов белок-кодирующего гена. Это был ген оболочки бактериофага MS2^[264], а вскоре стали известны и другие последовательности генов этого вируса^[79]. В те времена «прочитать» последовательность какого-нибудь гена было все еще настолько серьезным достижением, что, сделав это, можно было смело публиковать статью в престижном научном журнале *Nature*.

Сегодня прочитанных последовательностей ДНК различных организмов так много, что ученые не всегда успевают их обработать и проанализировать, чтобы хотя бы разобраться, где среди них гены, где регулирующие области, а где всякий ненужный мусор. Забегая немного вперед, скажу, что проект чтения генома человека обошелся в несколько миллиардов долларов и занял более тринадцати лет. С тех пор технология чтения ДНК так сильно подешевела, что при желании любой из нас, обладая средним уровнем дохода, может взять и прочитать своей собственный геном, записать его последовательность на флешку и гордо носить ее на шее. Обойдется это всего в несколько тысяч долларов, но спешить не стоит: в скором времени реализовать такую идею станет еще дешевле. А может быть, в обозримом будущем это и вовсе сделают обязательным требованием для получения медицинской страховки или посещения поликлиники.

Изменилось отношение к чтению ДНК и в научном мире: статья не то что о гене, но даже о полном геноме, содержащем тысячи генов, едва ли

произведет большое впечатление и удостоится страниц самых известных научных журналов. Разве что речь пойдет о геноме какого-то совершенно уникального организма, чьи генетические данные радикально меняют представление об эволюции жизни на Земле. Как мы пришли к тому, что читать последовательности ДНК стало так легко?

В 1977 году Уолтер Гилберт и Аллан Максам предложили первый метод чтения ДНК^[265]. Образец ДНК, содержащий анализируемую последовательность, помещали в четыре пробирки. В каждой из пробирок проводились химические реакции, в ходе которых нуклеотидные последовательности разрезались после разных букв. В первой пробирке молекула ДНК разрезалась после нуклеотидов А или Г, во второй — после нуклеотида А, в третьей — после С, а в четвертой — после С или Т. В итоге получались фрагменты всевозможной длины. Продукты реакций помещали в четыре параллельные лунки, проделанные внутри специального геля, через который пускали ток.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, а раз это кислота, значит, в растворе она отдает протон и становится отрицательно заряженной молекулой. Поэтому при включении тока молекулы ДНК начинают бежать от отрицательного плюса к положительному. Маленькие молекулы бегут быстрее, чем длинные, которые застревают в геле, и таким образом нарезанные фрагменты ДНК выстраиваются по длине. Эта процедура упорядочивания молекул ДНК при помощи тока называется геле-электрофорезом.

До помещения в лунки ДНК помечалась радиоактивными метками. После электрофореза на гель накладывалась специальная пленка, которая засвечивалась радиоактивным излучением от меченой ДНК, и ученые получали снимок, где были видны четыре дорожки с чередующимися полосами. Глядя на эти полосы, можно было установить последовательность нуклеотидов анализируемого фрагмента ДНК. Давайте представим, как бы выглядел набор полученных полос для следующей последовательности ДНК: GATTACA.

A+G	A	C	C+T	Плюс
—				[G]
—	—			[A]
			—	[T]
			—	[T]
—	—			[A]
		—	—	[C]
—	—			[A]
				Минус

Самый короткий фрагмент заканчивается нуклеотидом G. Он «убежит» вперед и со временем окажется ближе всех к положительному полюсу. После нуклеотида G разрезание происходило только в первой пробирке, поэтому мы видим одну полосу в крайнем левом ряду. Второй по длине фрагмент заканчивается на нуклеотид A. После этого нуклеотида разрезы происходили в первой и второй пробирках, поэтому мы видим полосы в двух левых рядах. Чтение ДНК по таким снимкам напоминало чтение музыкальных нот с листа, только в этом процессе, как правило, участвовало двое ученых: один, глядя на снимок, называл нуклеотиды, а другой записывал букву за буквой.

К сожалению, мы бы скорее успели колонизировать Марс, чем прочитать геном человека, используя этот метод. Человечество нуждалось в более совершенных методах чтения ДНК. В самой крупной базе данных научных публикаций *Web of Science* находится более 2,3 миллиона статей, в которых упоминается DNA (ДНК). Среди них на первом месте по количеству цитирований — статья, опубликованная все в том же 1977 году в журнале PNAS британским биохимиком Фредериком Сенгером^[266]. На эту статью ссылались более 65 тысяч раз! Почти вдвое больше, чем на следующую в рейтинге. Сенгер описал метод «терминации цепи», который произвел настоящую революцию в области чтения ДНК благодаря удобной автоматизации процесса. В основе метода лежат особые «терминирующие нуклеотиды», которые отличаются от обычных тем, что стоит им встроиться в растущую нуклеотидную цепь, и синтез останавливается. Это происходит потому, что у меченых нуклеотидов нет 3'-конца, к которому мог бы присоединиться следующий нуклеотид.

Для анализа ДНК по методу Сенгера, как и в случае с методом Гилберта и Максама, нужно было использовать четыре пробирки. Во все пробирки добавлялись анализируемый образец ДНК, ДНК-полимераза и обычные нуклеотиды. Кроме того, в каждую из пробирок добавлялось небольшое количество терминирующих нуклеотидов одного из четырех типов, помеченных радиоактивной меткой. Наконец, в каждую пробирку добавлялись праймеры. Обычно праймеры синтезируются путем последовательного химического соединения нуклеотидов. Они подбираются комплементарными некоторому уже известному участку анализируемой молекулы ДНК, продолжение которой мы хотим прочитать. Без праймеров ДНК-полимераза не может начать синтез.

В каждой из четырех пробирок происходит синтез ДНК, праймеры достраиваются до полноразмерных цепочек, последовательности растут, но как только присоединяется терминирующий нуклеотид, синтез останавливается, и чем раньше это произойдет, тем короче получится фрагмент ДНК. Поскольку терминирующие нуклеотиды представляют небольшую долю от общего числа нуклеотидов в смеси, получаются как короткие, так и длинные фрагменты ДНК. Дальше продукты реакций из четырех пробирок наносятся на гель (каждый в свою лунку), через который пускается ток. Фрагменты выстраиваются по длине, делается снимок радиоактивности, по которому восстанавливается последовательность ДНК.

А	Т	Г	С	Плюс
		—		[G]
—				[A]
	—			[T]
	—			[T]
—				[A]
			—	[C]
—				[A]
				Минус

В 1985 году метод Сенгера был доработан в лаборатории Лероя Худа. Там придумали, как заменить радиоактивную метку на четыре типа

флуоресцентных меток: были получены терминирующие нуклеотиды, каждый из которых имел свой цвет^[267]. Теперь все реакции можно было проводить в одной пробирке. Поскольку окрашены только терминирующие нуклеотиды, а при их присоединении синтез ДНК останавливается, каждая молекула ДНК будет окрашена в тот цвет, в который был окрашен последний присоединенный к ней (терминирующий) нуклеотид. Как и раньше, терминирующих нуклеотидов добавлялось совсем немного, чтобы получались последовательности всех возможных длин. Эти последовательности разделялись по длине на геле, но дальнейший анализ делала машина, которая самостоятельно считывала цвет каждой полоски на геле и определяла по цвету, какая там буква. Так был создан прибор для автоматизированного чтения ДНК.

В 1980 году Сенгер получил вторую Нобелевскую премию по химии (первая была присуждена ему еще в 1958-м за определение аминокислотной последовательности белка инсулина — первого прочитанного белка), а его метод в различных модификациях еще долгие годы был основным методом чтения ДНК. Сначала с его помощью был прочитан первый ДНК-геном — геном бактериофага 9X174, длиной 5386 нуклеотидов, потом в 1995 году был прочитан первый полный геном клеточного организма, гемофильной палочки *Haemophilus influenzae*^[268], возбудителя пневмонии и менингита. Геном этой бактерии имел длину 1830137 нуклеотидов! В 1998 году был прочитан первый геном многоклеточного животного, круглого червя *Caenorhabditis elegans*^[269] (уже 98 миллионов нуклеотидов!). В 2000-м — первый растительный геном *Arabidopsis thaliana*^[270] (157 миллионов нуклеотидов!). Тем временем уже вовсю шла работа над проектом по чтению генома человека, количество нуклеотидов в котором, как мы уже знаем, около трех миллиардов.

Идея прочитать геном человека родилась еще в 1986 году по инициативе Министерства энергетики США — впоследствии оно же финансировало проект вместе с Национальными институтами здравоохранения США. При стоимости в 3 миллиарда долларов проект, в котором участвовали Китай, Германия, Франция, Великобритания и Япония, был рассчитан на 15 лет. Директором проекта по чтению генома человека был Джеймс Уотсон, один из первооткрывателей структуры молекулы ДНК, пока его не сменил Фрэнсис Коллинз.

Позволю себе предположить, что международный проект по чтению генома человека затянулся бы не на тринадцать, а на все двадцать лет, если бы не старания весьма амбициозного ученого — Крейга Вентера. Крейг

Вентер и его компания *Celera Genomics*, основанная в 1998 году, сыграли примерно такую же роль в истории геномики, как Советский Союз в истории полета американцев на Луну. Вентер заявил, что его компания закончит расшифровку генома человека раньше, чем завершится международный проект, а именно к 2001 году. Международный проект задерживался и, по новым оценкам, должен был завершиться в 2005-м. Причем сделать геном человека Вентер собирался не за миллиарды долларов, а всего за 300 миллионов благодаря новому подходу к чтению ДНК, названному *whole genome shotgun* (раздробление генома, или «метод дробовика») и основанному на фрагментации ДНК и чтении случайных коротких участков генома в произвольном порядке.

«Мы сделаем геном человека, а вы можете сделать мышь», — ехидно предложил Вентер своим конкурентам.

Этот период вошел в историю геномики как время «геномных войн». Научное сообщество всполошилось! Дело было не только в том, что Вентер собирался утереть нос членам уважаемых международных коллективов, но и в том, что компания *Celera Genomics* собиралась заработать на проекте, создав полную базу данных генетических последовательностей, платную для всех, кто хотел бы пользоваться ею в коммерческих целях. В первую очередь это касалось фармацевтических компаний. Тогда шли острые споры о возможности патентования генетических последовательностей, и было неясно, что случится, если первой до генома человека доберется коммерческая *Celera*, а не финансируемые из бюджета научные организации.

Чем отличается метод дробления ДНК от тех методов, которые использовал международный консорциум по чтению генома человека? Обычные методы подразумевают последовательный анализ генома: мы шагаем по хромосомам, читая фрагмент за фрагментом. Концы предыдущих прочитанных фрагментов выступают затравками для чтения новых и так далее. Этот подход надежен и неизбежно приводит к нужному результату, не требует каких-то сложных алгоритмов для анализа данных, но очень медлителен и требует серьезных усилий со стороны ученых-экспериментаторов, которым приходится ставить эксперимент за экспериментом, реакцию за реакцией.

Метод раздробления генома начал применяться для чтения коротких фрагментов ДНК еще в 1979 году^[271], но мало кто верил, что с его помощью можно будет прочесть большой геном. Мы взяли ДНК, раздробили, прочитали разрозненный набор фрагментов, которые называются чтениями. И что дальше? Как мы все это соберем? И можно ли

вообще собрать такой «пазл»? Задача по «сборке» генома из чтений легла на специалистов в области вычислительной биологии — биоинформатики, еще одного бурно развивающегося направления современной науки.

Возьмем множество прочитанных фрагментов ДНК. Найдем такую пару последовательностей, которые имеют хорошее перекрытие, объединим их и получим более длинный фрагмент. Последовательно сшивая перекрывающиеся фрагменты, мы будем получать все более длинные последовательности, пока в идеале не получим целые хромосомы. Иллюстрация такого объединения фрагментов приведена ниже.

```
ATGGAAATTACAGATATTGTATTAAAAATATA_____
_____TTGTATTAAAAATATATGATTTTATCGAGTGG_____
_____TGATTTTATCGAGTGGGATTACGTAACSTAATC
```

На практике с таким подходом возникают определенные проблемы, которые приходится решать. Во-первых, каждое чтение получено из случайно взятой молекулы ДНК. Какие-то фрагменты ДНК по воле случая будут прочитаны по десять или даже по сто раз, а какие-то не будут прочитаны вовсе, и в нашем геноме появятся «дырки». Решается эта проблема тем, что мы делаем очень большое «покрытие» генома, чтобы в среднем на каждый участок приходились десятки, а то и сотни чтений. Увы, некоторые участки генома читаются очень плохо, и даже большое покрытие чтениями не всегда помогает. В таких случаях дырки можно попробовать залатать, применив альтернативные методы чтения ДНК.

Еще одна проблема заключается в том, что чтение ДНК происходит не без ошибок. Избежать ошибок при сборке можно, сравнивая большое количество чтений одного и того же места в геноме. Наиболее часто встречающийся вариант, скорее всего, правильный.

```
ATGGAAATTACAGATATTGTATTAAAAATATA_____
_____TATATGATTTTATCGAGTGGGATTACGTAAC_____
_____AAAAATATATGATTTTATCGAGTGGGATTAC_____
_____TTGTATTAAAAATATATGATTTTATCGAGTGG_____
_____GTATTAAAAATTTATGATTTTATCGAGTGGAT_____
Правильно: _____А_____
Возможная ошибка: _____Т_____
```

Отличить ошибку чтения от двух разных вариантов (аллелей) гена тоже можно: разные варианты будут присутствовать примерно в равном

количестве.

Картину портят повторяющиеся последовательности, которые присутствуют в некоторых геномах. Из-за них мы иногда рискуем сшить два несвязанных фрагмента. Представьте, что у нас есть последовательность АТТGAAAАТАААА на одной хромосоме и последовательность GGCСAAAАТАААА на другой. С какой из них мы склеим последовательность ААААТААААGCGT? В такой сложной ситуации желательно иметь какие-то дополнительные данные (например, более длинные прочитанные фрагменты ДНК), но иногда приходится признавать, что мы не знаем, как правильно склеить фрагменты. В итоге в нашей сборке останется «дырка». Если «дырок» не слишком много, это не мешает большинству последующих анализов с использованием данного генома.

Но в результате оказалось, что Вентер был в значительной степени прав. Если пошевелить мозгами, мы действительно можем собирать геномы (по крайней мере, вполне удовлетворительного качества) даже из множества мелких фрагментов. В 2000 году *Celera*, объединив усилия с лабораторией генетика Джеральда Рубина, доказала эффективность своего подхода к чтению ДНК, опубликовав в журнале *Science* статью о прочитанном геноме плодовой мушки дрозофилы *Drosophila melanogaster*^[272].

Пинок со стороны Вентера и его команды в рамках «геномных войн» стимулировал конкурентов, и уже в 2001 году почти одновременно и после долгих торгов были опубликованы сразу два генома человека. Один со стороны международного проекта, а второй со стороны *Celera*, в журналах *Nature* и *Science* соответственно^{[273][274]}. «Геномные войны» закончились победой науки, а за ней последовало интересное продолжение.

В 2005 году был опубликован геном нашего ближайшего родственника — шимпанзе^[275]. Тогда подтвердилось, что на молекулярно-генетическом уровне мы с шимпанзе очень похожи. Например, 29% белков, кодируемых генами шимпанзе и человека, идентичны, то есть не отличаются даже одной аминокислотой, а типичный белок человека отличается от аналогичного белка шимпанзе всего лишь одной или двумя аминокислотами. С другой стороны, оказалось, что существуют как гены, утраченные шимпанзе, так и гены, утраченные людьми в процессе нашей эволюции от общего предка. Но в целом, как уже упоминалось, ДНК человека и ДНК шимпанзе тождественны на 98,76%^[88], а если говорить только про те участки, которые кодируют работающие белки, то сходства

еще больше. Большинство хромосом человека практически идентичны хромосомам шимпанзе^[276], но есть одно весьма интересное отличие.

У шимпанзе (а также у гориллы и орангутанга) 48 хромосом, а у человека — 46^[277]. «Куда же делись еще одна пара хромосом и расположенные на ней гены?» — спросите вы. Поскольку геномы человека и шимпанзе полностью прочитаны, мы можем ответить на этот вопрос очень точно. Для каждого гена шимпанзе мы можем найти похожий (гомологичный) ген человека и посмотреть, на какой хромосоме он расположен. Такой анализ показывает, что по набору генов каждая хромосома шимпанзе соответствует одной хромосоме человека. Исключениями являются хромосомы 12 и 13 шимпанзе, каждая из которых соответствует разным половинам второй хромосомы человека.

У наших давних предков произошло слияние хромосом, и это одно из наиболее наглядных молекулярно-генетических подтверждений идеи Дарвина о наличии общего предка у человека и шимпанзе. Теория эволюции позволяет правильно предсказать не только состав генов на второй хромосоме человека, но и порядок их расположения. Более того, в предполагаемом месте слияния сохранились остатки теломер, участков, которые обычно расположены на концах хромосом. Наконец, на нашей второй хромосоме имеются следы дополнительной центромеры. Центромеры — это особые участки ДНК, с которыми связываются микротрубочки, чтобы растащить хромосомы к разным полюсам клетки перед ее делением. Это обеспечивает одинаковый хромосомный состав дочерних клеток. Обычно у хромосом одна центромера.

Кто-то скажет: но ведь никто не видел эволюцию человека! Значит, мы не можем знать наверняка, был ли у нас с шимпанзе общий предок, а теории эволюционистов — такая же вера, как вера в божественное сотворение человека. Ошибочность подобных рассуждений продемонстрировать очень легко. Представьте, что было совершено убийство. Никто из живущих не видел преступления, но у нас есть отпечатки пальцев преступника на предполагаемом оружии убийства и результаты анализа ДНК, следы ботинок рядом с местом преступления. Все факты указывают на одного-единственного человека, у которого отсутствует алиби. Понятно, что ни в одном суде при наличии столь убедительных объективных доказательств вины аргумент адвоката, что «никто же не видел преступления», не пройдет. Современные данные по чтению полных геномов живых организмов позволяют реконструировать процесс эволюции не хуже, чем методы криминалистики позволяют

реконструировать способ и обстоятельства убийства.

К началу 2015 года было опубликовано более пятисот полных геномов эукариот, тысячи полных геномов бактерий, тысячи полных геномов вирусов. Этот взрывоподобный рост количества генетических данных был связан с появлением методов чтения ДНК нового поколения. Именно благодаря этим методам геном человека (или аналогичный по размерам геном) сейчас можно прочитать всего за несколько тысяч долларов.

Из множества методов чтения ДНК нового поколения мы рассмотрим только одну технологию, которую можно просто и понятно описать. В 2008 году исследователи из компании *Pacific Biosciences* опубликовали в журнале *Science* статью под названием «Чтение ДНК в реальном времени с использованием одиночных ДНК-полимераз»^[278]. Этот метод основан на том, что ученые научились «подсматривать» за ДНК-полимеразой прямо в процессе удвоения молекулы ДНК.

Для того чтобы визуализировать активность ДНК-полимеразы, к каждому из четырех типов нуклеотидов приделывается метка определенного цвета. Например, нуклеотид А можно пометить зеленой флуоресцентной меткой, G — желтой и так далее. Ровно одна молекула ДНК-полимеразы помещается в нанофотонную камеру для визуализации. Это цилиндрическая камера шириной около семидесяти нанометров. Пучок света освещает небольшую часть этой камеры, объемом всего в 20×10^{-21} литра, с полимеразой внутри. Нуклеотиды диффундируют в освещенную область камеры и из нее, как правило не задерживаясь надолго внутри, а очень чувствительный прибор фиксирует флуоресценцию в камере. Когда правильный нуклеотид связывается с полимеразой, она хватается его и удерживает, ведь полимеразе нужно время, чтобы присоединить нуклеотид. Благодаря этому правильный нуклеотид проводит больше времени в камере, что приводит к более длительному и сильному световому сигналу, существенно отличающемуся от «шума». Этот сигнал и фиксирует прибор. После присоединения нуклеотида метка отваливается и уплывает из камеры. В итоге прибор видит последовательные вспышки четырех цветов, соответствующие четырем типам нуклеотидов, и по этим вспышкам восстанавливается последовательность анализируемой молекулы ДНК.

Сегодня приборы для чтения ДНК становятся все лучше и дешевле. Уже начали появляться карманные устройства^[279], позволяющие читать такие молекулы. Подобные технологии могут помочь полевым лабораториям быстро устанавливать наличие опасных возбудителей заболеваний прямо на месте. Кроме того, они помогают развитию

персонализированной медицины — использованию знаний об индивидуальных генетических особенностях человека для прогнозирования и диагностики заболеваний, а также для оптимального выбора лекарственных препаратов.

Помните, как актриса Анджелина Джоли решила сделать мастэктомию, чтобы предотвратить развитие рака молочной железы? От этого заболевания погибли ее мать, бабушка и тетя, поэтому опасения актрисы за собственное здоровье были небезосновательны. Генетический анализ подтвердил худшие ожидания — наличие вредной мутации в гене BRCA1. Некоторые мутации в этом гене могут приводить к очень высокому риску рака груди (вплоть до 80–90% вероятности в течение жизни) и рака яичников (с вероятностью до 40–50%). Это не гарантированный приговор, но, взвесив все «за» и «против» (в том числе возможность получить высококачественное протезирование груди), Джоли пошла на столь необычный шаг. В большинстве случаев носителям мутаций, чреватых склонностью к тому или иному виду рака, по результатам генетических тестов рекомендуют проходить регулярные обследования у врача, чтобы успеть обнаружить заболевание на ранних стадиях развития (если оно возникнет).

Если говорить о персонализированном подборе лекарств^[280], то рассмотрим роль гена, кодирующего цитохром P450 2D6. Этот важный фермент работает прежде всего в печени, где он метаболизирует многие несвойственные нашему телу вещества, в том числе и некоторые лекарства (например, галоперидол и ряд других антипсихотиков). В частности, цитохром P450 превращает кодеин в морфин. У людей встречаются разные варианты цитохрома — более активные и менее активные. Если лекарство метаболизируется в более слабое по воздействию вещество, то на пациента с активным цитохромом препарат будет действовать менее эффективно. Пациенты с менее активным цитохромом в этом случае испытают больше побочных эффектов. Если лекарство метаболизируется в более сильнодействующее вещество, то ситуация будет обратной. Врачу, назначающему лекарство, имеет смысл учесть генетические особенности пациента при подборе препарата и расчете оптимальных дозировок.

Но речь идет не только о медицинских препаратах, а даже и о продуктах повседневного потребления. Существует еще один цитохром CYP1A2, отвечающий за метаболизм кофеина. У некоторых людей этот ген работает плохо или выключен совсем. При употреблении четырех и более чашек кофе в день у таких людей существенно увеличивается риск

возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в среднем на 64%^[281]. У людей с исправной копией гена потребление большого количества кофе почти не влияет на этот риск. Когда ученый Крейг Вентер прочитал свой собственный геном, он узнал, что у него целых две хороших копии этого гена, а значит, свой любимый кофе он может и дальше пить спокойно, в больших количествах, как и раньше.

Похожая история с употреблением алкоголя. Фермент алкогольдегидрогеназа метаболизирует этиловый спирт. Среди людей распространены две версии этого гена: кодирующие «быстрый» и «медленный» вариант фермента. У человека с «быстрым» ферментом этиловый спирт метаболизируется эффективно, поэтому у него менее выражено опьяняющее действие алкоголя, но быстро происходит накопление токсичного продукта метаболизма этанола — ацетальдегида. Накопление ацетальдегида приводит к неприятным ощущениям, ряду признаков похмелья и, кроме того, к характерному покраснению лица вскоре после принятия алкоголя. Как следствие, люди с «быстрым» вариантом фермента алкогольдегидрогеназы получают меньше удовольствия от алкогольных напитков, в среднем пьют меньше^[282] и реже страдают от алкоголизма^[283]. Еще один фермент, альдегиддегидрогеназа, метаболизирует ацетальдегид до уксусной кислоты, которая легко выводится из организма. Люди с эффективной альдегиддегидрогеназой испытывают меньше негативных последствий от употребления алкоголя. То есть гены определяют безопасные для организма количества алкоголя, а также влияют на вероятность появления алкогольной зависимости.

Генетические данные человека могут использовать не только медицинские работники, но также страховые компании и кадровые агентства. Если вы хотите найти ребенка, из которого можно будет вырастить нового олимпийского чемпиона, проанализируйте гены всех школьников и найдите тех, у кого гены похожи на гены известных спортсменов. Однако на данный момент мы знаем не так много примеров надежных связей между генетическими признаками и способностями людей. Потребуется чтение сотен тысяч геномов, чтобы в этом разобраться. Ситуацию усложняет то обстоятельство, что многие признаки зависят от работы множества генов, а сами гены могут по-разному работать в зависимости от условий. Не будем забывать и о том, что на многие признаки существенно влияют и негенетические факторы.

Бурное развитие геномики — науки, изучающей геномы живых организмов, — привело к появлению еще одного направления современных

исследований — метагеномики. Существенный вклад в эту область внес все тот же Крейг Вентер, которого мы упоминаем не в последний раз. В 2004 году Вентер опубликовал статью, в которой было описано чтение «генома» Саргассового моря^[284]! Это вовсе не отсылка к живому океану из фантастического произведения Станислава Лема «Солярис». Просто исследователи брали пробы морской воды, выделяли из них ДНК, дробили ее и читали все последовательности подряд. В итоге получалась смесь прочитанных фрагментов ДНК из разных геномов, и благодаря такому подходу удалось найти последовательности генов многих ранее не описанных видов.

Вскоре после того, как оказалось, что читать последовательности ДНК из сложных экосистем совсем не трудно, метагеномика обрела колоссальные масштабы. Анализ ДНК позволял находить бактерий, о существовании которых мы раньше даже не подозревали, поскольку их не удавалось культивировать в лабораторных условиях. Был запущен крупномасштабный проект по изучению микрофлоры (микробиома) человека^[285]. Были исследованы метагеномы человеческой кожи, ротовой полости, уретры, половых путей и так далее.

Особое внимание привлекло к себе изучение микрофлоры человеческого кишечника, в котором, как оказалось, живут сотни разных видов бактерий. Ученые даже начали сравнивать бактерий, живущих в кишечниках разных людей^[286], чтобы оценить их влияние на наш организм. Названия некоторых работ по кишечной метагеномике были прямо-таки завораживающими, например «Сравнительная фекальная метагеномика раскрывает уникальную функциональную емкость кишки свиньи»^[287]. В России подобные исследования иногда в шутку называли «метаговномикой», и мне даже довелось немного поучаствовать в одном таком проекте. Поскольку копаться в таких метагеномных данных — не самый веселый труд, студентам нашего факультета в качестве учебных заданий по биоинформатике давали неопределенные фрагменты ДНК микробов из кала, и мы пытались понять, что это за последовательности и из каких бактерий они родом.

Шутки шутками, а это на самом деле довольно интересная и важная тема. Российский биолог Илья Мечников первым предположил, что даже здоровый человек существенно зависит от микробов, которые в нем живут. Ученый считал, что качество микрофлоры кишечника имеет непосредственную связь с продолжительностью жизни. В своей статье «Этюды о природе человека» он писал: «Существует распространенная

идея, будто микробы нашего кишечника находятся в симбиозе с нашим организмом; однако я полагаю обратное. Я думаю, что мы вскармливаем большое количество вредных микробов, укорачивающих нашу жизнь и вызывающих преждевременную и мучительную старость. [...] Я воздерживаюсь от всякой сырой пищи и, сверх того, ввожу в свой обиход молочнокислые микробы, мешающие загниванию в кишках».

Пищеварительные органы Мечников считал неким неизбежным злом: «Неудивительно, что пищеварительные органы представляют нам столько примеров частей, бесполезных или вредных для внутренней организации. Животные, наши предки, могли употреблять только сырую, грубую пищу как дикорастущие растения или сырое мясо. Человек выучился разводить удобоваримые растения и так готовить пищу, чтобы она очень легко всасывалась организмом. Поэтому органы, приспособленные к условиям жизни животного до человека, становятся большей частью лишними для последнего. Многие животные виды, которым удалось добывать легко усвояемую пищу, в конце концов более или менее потеряли свои пищеварительные органы. Таковы паразитические животные; некоторые из них, как, например, солитер, погружены в кишечнике человека в совершенно готовую для их питания жидкость, вследствие чего окончательно утратили собственный кишечный канал.

У человека не совершилось этой эволюции, и он сохранил исключительно вредные ему толстые кишки. Это мешает людям усовершенствовать свою пищу, насколько было бы возможно. Человек не должен питаться слишком легко и безостановочно усваиваемыми веществами, потому что при этом толстые кишки опоражниваются с трудом, что может вызвать серьезную болезнь. Поэтому разумная гигиена должна принимать во внимание устройство нашего кишечного канала и вводить в нашу пищу растительные вещества, дающие достаточное количество остатков».

Рассуждения Мечникова не бесспорны, но заслуживают внимания. В пользу его гипотезы, что микробы кишечника скорее вредны, говорят некоторые исследования на мышах, выращенных в стерильных условиях. Линии таких мышей получают при помощи кесарева сечения, чтобы животные не нахватались микробов во время родов. Их кормят стерильной пищей и держат в стерильных боксах, поэтому бактерий в их кишечнике быть не должно. Такие мыши, как правило, живут не меньше, а иногда даже дольше обычных^{[288][289]}. Единственное: у таких стерильных мышей могут возникать проблемы с иммунитетом, когда их помещают в нестерильные условия, и им нужно тщательнее подбирать диету.

В 2013 году в журнале *Science* было опубликовано еще одно интересное исследование^[290] — о роли микрофлоры кишечника в ожирении. Исследователи брали однояйцовых (генетически идентичных) близнецов, один из которых страдал ожирением, а другой — нет. Мыши, которым пересаживали кишечную микрофлору от людей с ожирением, начинали набирать лишний вес, но пересадка кишечной микрофлоры от худых людей такого действия не оказывала. Сравнивая метагеномы мышей, которые набирали вес, и метагеномы мышей, которые его не набирали, можно понять, какие именно микробы способствуют ожирению, чтобы потом разрабатывать препараты для похудения. Это могут быть пробиотики — препараты, привносящие «хороших» микробов, замещающих собой плохих, или антибиотики, направленные против конкретных вредных микробов. Сам Мечников писал о пользе кисломолочных продуктов, содержащих лактобактерии. Он считал, что молочная кислота, выделяемая лактобактериями, создает кислую среду в кишечнике и подавляет развитие вредных бактерий. Впрочем, далеко не про всех бактерий на данный момент до конца ясно, вредны они или нет, а идея о пользе кефира может оказаться преувеличенной. С другой стороны, известно, что лактобактерии полезны, когда живут (и создают кислую среду) во влагалище, защищая его от урогенитальных инфекций^[291].

Но даже если среди существующих микроорганизмов, способных жить в нашем кишечнике, мы не найдем достаточно полезных, мы всегда можем их создать! В 2014 году были опубликованы результаты исследований на мышах, которых кормили генетически модифицированной кишечной палочкой, производящей N-ацилфосфатидилэтаноламины. Вещества эти являются предшественниками N-ацетилэтаноламидов, которые производятся в тонкой кишке после приема пищи и сигнализируют организму о насыщении. Мыши, употреблявшие генетически модифицированных бактерий вместе с питьевой водой, воздерживались от чрезмерного потребления пищи и, как следствие, меньше страдали от ожирения и иных негативных последствий перекармливания^[13]. Так ГМ бактерии могут помочь в борьбе с лишним весом!

Исследовательский подход с использованием метагеномного анализа применим к изучению не только ожирения, но и многих других процессов, связанных с микробами. Например, в нашей исследовательской группе посредством метагеномного анализа^[292] мы изучаем отличия в составе микрофлоры поверхности здорового человеческого глаза и глаза с бактериальным кератитом, чтобы помочь врачам с выбором антибиотиков.

Появляются работы, указывающие на то, что некоторые микробы, живущие в кишечнике, способны оказывать воздействие на нервную систему^[293], влиять на наше настроение, самочувствие, например вызывать депрессию или тревогу^[294], и сказываться на нашем поведении^[295]. Это навело меня и некоторых моих коллег на мысль, что микробы могут склонять людей и к выполнению некоторых более сложных действий. Вдаваться в детали этой гипотезы я не буду, но предлагаю желающим найти и прочитать статью «Могут ли микробы вызывать пристрастие к религиозным ритуалам? Мидихлорианы: гипотеза биомемов»^[296].

Кроме того, выдвигаются гипотезы о связи некоторых нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, с распространением патогенных микроорганизмов, производящих нейротоксины в кишечнике^{[297][298]}. Воздействовать на наш мозг микробы способны либо напрямую, выделяя химические вещества, проходящие через гематоэнцефалический барьер (физиологический барьер между кровеносной и центральной нервной системой), либо опосредованно, воздействуя на нервные клетки, расположенные в самом кишечнике. Соответственно, изменив микрофлору кишечника, мы можем устранить причину некоторых заболеваний. В этом ключе соблазнительна идея использования генной инженерии для создания новых симбиотических бактерий, оптимально приспособленных для мирного сосуществования с людьми.

Метагеномика имеет интересные сферы применения на стыке науки и теологии. Предлагаю такой проект: «Теология и метагеном древних еврейских экскрементов». Дело в том, что в иудаизме есть термин «кашрут», означающий дозволенность или пригодность чего-либо с точки зрения иудейского права. В частности, пища бывает кошерная, которую разрешено есть, и некошерная, которую есть нельзя. Но существует одна проблема: отдельные названия библейских животных, вероятно, изменили значение, и никто точно не знает, что означали некоторые древние слова. Например, «анака», «летаа», «хомет», «тиншемет», «харгол», «хагав», «солам», означающие что-то кошерное. Насчет одних имеются определенные догадки, насчет других есть сомнения, но если бы нам удалось точно узнать, какие животные считались кошерными пару тысяч лет назад, мы бы обогатили рацион современных евреев. Пусть это и будут ящерицы, саранча или что-то в этом духе.

Второзаконие (23:12–13) предписывало древним евреям закапывать свои фекалии. «У вас должно быть место вне стана, куда вы могли бы

выходить по нужде. Каждый должен иметь при себе лопатку, чтобы, присев там, вырыть ямку, а потом закопать нечистоты». Следовательно, нужно найти подобные древние захоронения, выкопать их и провести анализ ДНК. Разумеется, такое исследование рискует столкнуться с рядом проблем. Сохранится ли ДНК? Как понять, что найденный нужник — еврейский? Как распознать загрязнения образцов чужеродной ДНК? Тут есть о чем подумать! Отдельный интересный вопрос: отличается ли метагеном людей, употребляющих исключительно кошерную пищу?

Если говорить об уже проведенных исследованиях на стыке науки геномики и теологии, упоминания заслуживает история про Кумранские рукописи. Кумран — местность примерно в двух километрах от побережья Мертвого моря. В период с 1946 по 1956 год в Кумранских пещерах было найдено несколько сотен текстов, датированных последними веками до нашей эры — первыми веками нашей эры, представляющих исторический, религиозный и лингвистический интерес. В частности, среди них имеются тексты, соответствующие древним библейским канонам. Некоторые записи были сделаны на шкурах животных, и при помощи анализа ДНК удалось выяснить, какие фрагменты принадлежат одной рукописи. Кроме того, анализ ДНК позволил установить виды животных, чьи шкуры были использованы. В древности шкуры имели разную цену и значимость, что позволяет определить, какие из текстов считались самыми важными.

Но все-таки основная задача геномики — установить последовательности генов и разобраться в том, как они работают, чтобы мы потом могли успешно заниматься генной инженерией, исправлять генетические дефекты человека и создавать новые организмы. Для того чтобы понять, как повлияет на организм то или иное изменение его генома, полезно иметь представление о разнообразии генов уже существующих живых организмов, и именно это становится возможным благодаря современным методам чтения ДНК.

Открытие генов светочувствительных ионных каналов из водорослей позволило создать нервные клетки, реагирующие на освещение, открытие ДНК-полимеразы из термофильных бактерий сделало возможным полимеразную цепную реакцию — один из важнейших методов молекулярной биологии. Кто знает, какие еще удивительные гены мы обнаружим в природе и как они изменят наш арсенал биотехнологий?

Глава 13

Игра в Бога. Технологии создания ГМО, синтетическая биология, изменение генетического кода

Попытайтесь догадаться, чем занимается человек, которого я сейчас опишу, учитывая, что его история основана на реальных событиях. Наш герой находился в городе на берегу океана, где он зашел в магазин, чтобы купить пачку презервативов и детектор поддельных банкнот. Обе покупки понадобились ему только ночью, когда он в крошечной темноте находился на яхте недалеко от берега. Вскоре на яхту вошел береговой патруль, чтобы проверить документы таинственной личности в связи с весьма подозрительной активностью оной и ее подельников. Документы оказались в порядке, и патрульные удалились восвояси. Назовем этого человека Доктором М.

Вы удивитесь, но Доктор М — молекулярный биолог, университетский профессор. Он ныряет под воду с аквалангом в поисках кораллов. Эти родственники медуз флуоресцируют при свете герметично упакованного в презерватив детектора валют. Из полученных образцов Доктор М выделяет ДНК, чтобы потом открыть новые гены флуоресцентных белков. Иногда, прежде чем прочитать ДНК, нужно ее поймать! В этом амплуа Доктор М выступает как настоящий «мокрый» биолог. Так на жаргоне называют ученых-экспериментаторов, противопоставляя их «сухим» биологам — теоретикам и биоинформатикам, которые работают с готовыми данными.

Чайники для полимеразной цепной реакции, презервативы и ультрафиолетовые лампы — это далеко не все подручные средства, помогающие двигать науку вперед. Рассмотрим способ выделения ДНК, для использования на кухне или в баре, в процессе которого получается неплохой побочный продукт — съедобный алкогольный коктейль. Выделять ДНК мы будем из клубники. Культивируемая клубника *Fragaria ananassa* приятна на вкус, и в то же время в ней немало ДНК. Размер генома клубники составляет 720 миллионов нуклеотидов^[299], при этом *Fragaria ananassa* октоплоидная: каждая из семи хромосом представлена в клетках восемью копиями. Клубнику нужно поместить в морозилку, чтобы кристаллизация воды при образовании льда привела к разрушению клеток,

а затем разморозить, чтобы содержимое клеток вытекло наружу.

Размороженную клубнику положим в полиэтиленовый пакет и добавим туда ананасовый сок (желательно свежий), содержащий большое количество фермента бромелина. Этот фермент является протеазой (протеиназой), то есть способен разрушать белки. От белков нам желательно избавиться, потому что некоторые из них могут разрушать ДНК. Концентрированная протеаза из ананаса используется для удаления омертвевшей ткани после сильных ожогов, а также для маринования мяса на шашлыки (мясо становится более мягким). Есть предположение, что ананасовый сок благодаря столь высокому содержанию протеаз улучшает пищеварение.

Содержимое пакета нужно как следует перемешать и размять, чтобы ДНК оказалась в растворе. От мякоти придется избавиться — для этого можно использовать марлю или дуршлаг. Жидкость, отфильтрованную от мякоти, переливаем в стакан и достаем очень крепкий алкоголь. Желательно, чтобы в нем было больше 70% спирта. Это может быть крепкий абсент, американская водка *Devil's Springs* (75,5% этанола), спирт *Everclear* (бывает с содержанием спирта 75,5% и 90%) или ром *Bacardi 151* (75,5% этанола). Внимание! Чрезмерное употребление алкоголя вредит вашему здоровью!

Алкоголь нужно добавлять в коктейль очень медленно, по краешку стакана. Желательная высота слоя спирта — несколько сантиметров. Ни в коем случае спирт не должен перемешиваться с соком. В спирте ДНК не растворяется, поэтому, если все сделать аккуратно, получится двухслойный напиток, а между слоями сформируются беловатые сгустки ДНК. Их можно подцепить палочкой и съесть. Все совершенно натурально!

Конечно, в лаборатории используют гораздо более стандартизованные и эффективные методы выделения ДНК. Быструю заморозку клеток можно осуществлять в жидком азоте. Кроме того, для разрушения клеточных оболочек можно использовать детергент (вроде моющего средства), например раствор *Triton X-100*. В детергент иногда добавляют соль, которая помогает ДНК слипаться. Вместо протеаз из ананасового сока для разрушения белков используют чистую протеиназу (чаще всего протеиназу К). Вместо дорогих алкогольных напитков берут обычный спирт. После добавления спирта раствор обычно охлаждают и помещают в центрифугу, где пробирка начинает вращаться со скоростью около десяти тысяч оборотов в минуту. Центробежная сила приводит к тому, что осадок (из ДНК) оказывается на нижней стенке пробирки. Потом жидкость из пробирки удаляется, а ДНК так и остается на дне. Подобные эксперименты

в ряде стран проводят даже дети. Когда они подрастут, им разрешат использовать методы выделения ДНК для взрослых — с *Bacardi* и абсентом.

С генной инженерией не все так просто, как с выделением ДНК. Вам потребуется объект, который вы хотите модифицировать, например бактерия или растение, один из множества инструментов для генной модификации и, собственно, та конструкция из ДНК, которую вы хотите перенести. В качестве примера попробуем создать флуоресцирующую бактерию. Доктор М, а также другие ученые до него уже нашли для нас гены, которые кодируют флуоресцентные белки, и выложили их последовательности нуклеотидов в открытые базы данных, что существенно облегчает поставленную перед нами задачу.

В 1961 году японский ученый Осаму Симомура выделил из медузы рода *Aequorea* красивый биолуминисцентный белок, светящийся синим^[300]. Позже было установлено, что у медузы есть еще один белок, работающий с ним в паре. Мы его уже упоминали в предыдущих главах. Этот белок поглощает свет в синем диапазоне, а излучает в зеленом. Его назвали GFP (*green fluorescent protein*, или зеленый флуоресцентный белок). Если биолуминисцентным белкам нужен исходный продукт (субстрат), с которым они вступают в химическую реакцию для получения света, то GFP в таком субстрате не нуждается. Как это часто бывает в области фундаментальных научных исследований, в последующие тридцать лет GFP оставался практически бесполезным и интересовал лишь узких специалистов, изучающих механизмы его флуоресценции. До тех пор, пока внезапно этому белку не нашлось важнейшее применение, перевернувшее наши представления о молекулярной биологии.

В 1992 году американский ученый Дуглас Прэшер с соавторами установили последовательность гена GFP^[301]. К сожалению, ученому самым обидным образом не хватило финансирования, чтобы после продолжить изучение гена. Прэшер едва сводил концы с концами: какое-то время он даже ездил на машине с надписью «ученому нужна работа» и принимал пожертвования. Тем временем геном GFP независимо заинтересовались ученые Мартин Чалфи и Роджер Цянь. Прэшер, полагая, что сам с изучением GFP не справится, согласился передать ген коллегам для проведения дальнейших экспериментов.

Чалфи тоже не купался в деньгах, но обладал изобретательностью, которая очень помогла ему в исследовательской работе. Например, его лаборатория не могла позволить себе флуоресцентный микроскоп (чтобы

наблюдать свечение GFP внутри отдельных клеток), поэтому Чалфи приглашал к себе торговцев лабораторным оборудованием, брал у них микроскопы на «испытательный срок», делал нужные снимки и анализы, а потом возвращал приборы обратно, так ничего и не купив.

В 1994 году Чалфи и его коллеги, включая Прэшера, опубликовали в журнале *Science* статью о том, что с помощью генной инженерии можно соединять ген GFP с другими генами живых организмов, а по свечению определять локализацию кодируемых ими белков^[302]. Впоследствии благодаря GFP стало возможно увидеть под микроскопом, как развивается нервная система, как клетки поджелудочной железы, производящие гормон инсулин, организуются в ходе эмбрионального развития, как белки транспортируются в клеточное ядро или из ядра и вообще из одной части клетки в другую, как раковые клетки распространяются по телу человека и так далее.

Тем временем сотрудники лаборатории Цяня обнаружили в гене GFP мутации, из-за которых белок становился более ярким^[303], а также мутации, меняющие цвет флуоресценции белка. Благодаря его исследованиям арсенал ученых пополнился желтыми, оранжевыми, красными и другими флуоресцентными белками и их генами. Впоследствии решение Прэшера «поделиться» геном GFP с коллегами принесло великую пользу науке, но стоило ученому Нобелевской премии, на вручении которой он присутствовал почетным гостем, а не лауреатом. Премию за GFP разделили Цянь, Чалфи и Симомура, люди, успевшие внести наибольший вклад в его изучение, что не отменяет заслуг первооткрывателя гена. Последовательность исходного гена GFP Прэшера из оригинальной публикации вы можете увидеть ниже.

ATGAGTAAAGGAGAAGAACTTTTCACTGGAGTTGTCCCAATT
 CTTGTTGAATTAGATGGTGATGTTAATGGGCACAAATTTTCT
 GTCAGTGGAGAGGGTGAAGGTGATGCAACATACGGAAAACST
 TACCCTTAAATTTATTTGCACTACTGGAAAACSTACCTGTTC
 CATGGCCAACACTTTGTCACTACTTTCTCTTATGGTGTTCAA
 TGCTTTTCAAGATACCCAGATCATATGAAACAGCATGACTT
 TTTCAAGAGTGCCATGCCCGAAGGTTATGTACAGGAAAGAA
 CTATATTTTTTCAAAGATGACGGGAACSTACAAGACACGTGCT
 GAAGTCAAGTTTGAAGGTGATACCCTTGTTAATAGAATCGA
 GTTAAAAGGTATTGATTTTAAAGAAGATGGAAACATTCTTG
 GACACAAATTGGAATACAACSTATAACTCACACAATGTATAC
 ATCATGGCAGACAAACAAAAGAATGGAATCAAAGTTAACTT
 CAAAATTAGACACAACATTGAAGATGGAAGCGTTCAACSTAG
 CAGACCATTATCAACAAAATACTCCAATTGGCGATGGCCCT
 GTCCTTTTACCAGACAACCATTACCTGTCCACACAATCTGC
 CCTTTTCGAAAGATCCCAACGAAAAGAGAGACCACATGGTCC
 TTCTTGAGTTTGTAACAGCTGCTGGGATTACACATGGCATG
 GATGAACTATACAAATAA

Кроме мутационного подхода для создания новых форм светящихся белков, который использовали в лаборатории Цяня, есть еще один способ — поиск уже существующих в природе генов флуоресцентных белков (как это делал Доктор М). С этим подходом преуспели в лаборатории академика Сергея Лукьянова из Института биоорганической химии РАН. Ученые открыли ярко-зеленый флуоресцентный белок на щупальцах актинии *Anemonia majano*, желтозеленый белок на щупальцах мягкого коралла рода *Zoanthus*, сине-зеленый белок на полосах и красный белок на пятнах дисков «грибного коралла» *Discosoma striata* и другие белки^[304]. Позже эксперименты с различными флуоресцентными белками и их мутантами позволили создать белок, со временем меняющий цвет флуоресценции от зеленого к красному^[305]. При помощи этого белка можно изучать, как меняется локализация или концентрация в клетке других белков, соединенных с такими светящимися «молекулярными часами».

Еще одну замечательную идею с использованием флуоресцентных белков придумала группа молекулярных биологов из Гарварда во главе с Джефом Лихтманом и Джошуа Сейнсом. В 2007 году они опубликовали в

журнале *Nature* статью о новом методе исследования связей между нервными клетками мозга — *Brainbow*TM (от слов *brain* — «мозг» и *rainbow* — «радуга», то есть «мозговая радуга»). Метод основан на том, что в результате особой рекомбинации в отдельных нервных клетках генетически модифицированного организма оказывается свой уникальный набор генов флуоресцентных белков. Разные соотношения красных, зеленых и синих белков создают уникальные цвета, поэтому отдельные нейроны и их отростки окрашиваются по-разному. Это позволяет создавать удивительной красоты изображения структур мозга и видеть, какие нервные клетки соединены отростками.

Но вернемся к нашей текущей задаче — создать работающую плазмиду с флуоресцентным геном. Сначала мы спланируем ее на компьютере, а потом рассмотрим, как получить соответствующую последовательность ДНК в пробирке. В конце мы перенесем плазмиду в бактерию. Давайте выберем предложенный ген GFP или его аналог, цвет и яркость которого нам больше подходят, и последуем дальше.

Кроме гена GFP, нам понадобится ген, придающий бактерии устойчивость к какому-нибудь антибиотику. Такие гены могут кодировать белки, разрушающие или инактивирующие антибиотик, не впускающие его в клетку и так далее. Примеров и механизмов устойчивости известно множество, причем от разных антибиотиков защищают разные механизмы. После того как мы генетически модифицируем наши бактерии, мы захотим избавиться от тех, которые модифицировать не удалось, и антибиотик нам в этом поможет.

Для того чтобы гены работали, к ним нужно подобрать правильные регуляторные участки — промоторы и операторы, о которых мы говорили, обсуждая «синтаксис жизни». Выбор промотора зависит от того, какой организм мы модифицируем и хотим ли мы, чтобы ген работал постоянно или при определенных условиях. У бактерий и эукариот РНК-полимеразы разные и используют разные промоторы. Для того чтобы ген работал в клетках бактерий, перед ним часто ставят промотор бактериофага T7. Бактериофаги пытаются заставить бактериальную клетку полностью переключиться на производство вирусных РНК и белков, поэтому их промоторы очень эффективные (сильные) — с прилежащих к ним генов считывается много РНК. Если мы используем промотор T7, в нашей плазмиде должен быть еще один ген, а именно ген РНК-полимеразы бактериофага T7, которая будет этот промотор обслуживать (связывать). Этот ген можно поставить под обычный бактериальный промотор. Известно множество разных промоторов, как сильных, так и слабых, а их

последовательности можно найти в открытых базах данных и в научных публикациях. Ниже приведена последовательность промотора T7.

5' — ТААТАСГАСТСАСТАТАGGG — 3'

Для того чтобы синтез РНК в конце наших генов останавливался, после генов желательно разместить участки, которые называются терминаторами. Достигнув их, РНК-полимераза будет отсоединяться, прекращая синтез РНК. Это как знак пунктуации — точка в конце предложения. Для завершения работы над плазмидой потребуется еще один участок, который называется «ориджин репликации» — место, куда садится бактериальная ДНК-полимераза. Только при наличии такого участка плазмида сможет размножаться внутри бактерий. Наконец, между различными генами мы вставим небольшие участки ДНК произвольных последовательностей, чтобы разделить гены друг от друга.

Проект нашей плазмиды готов — пора создавать ее в пробирке. Сделать это можно несколькими способами. В принципе можно заказать плазмиду у какой-нибудь биотехнологической компании, которая сделает ее по нашим чертежам, используя современное оборудование и методы. Когда-нибудь в будущем устройства для синтеза произвольных последовательностей ДНК, в том числе плазмид, станут доступными для большинства людей, но пока что эти приборы очень дорогие. Здесь, конечно, ощущается некоторое жульничество. Что это за генные инженеры, которые не могут сами взять и все собрать?

Конечно, плазмиду можно собрать и самостоятельно, если она состоит из фрагментов других, уже готовых плазмид, геномов вирусов или бактерий, которые у нас хранятся в запаснике. Так поступали ученые, получившие от Прэшера ген GFP, — совмещали готовый ген с уже имевшимися генетическими конструкциями. Процесс сборки плазмиды можно сравнить с тем, как раньше писали анонимные письма, составляя тексты из слов, вырезанных из газет на свежем листе бумаги. Листом бумаги может выступить какая-нибудь существующая распространенная плазмида.

В арсенале генного инженера есть целый набор белков-ферментов, умеющих разрезать и сшивать молекулы ДНК. Как и GFP, эти ферменты были придуманы не учеными, а различными живыми организмами в процессе эволюции, а мы лишь позаимствовали их, приспособив под собственные нужды. Например, белок EcoR1, выделенный из кишечной палочки, относится к группе ферментов, разрезающих ДНК, которые

называются рестриктазами. EcoR1 разрезает участок молекулы ДНК, если он выглядит так:

```
5' GAATTC 3'
3' CTTAAG 5'
```

Причем разрезание происходит после буквы G верхней цепи и перед буквой G нижней цепи, как показано ниже.

```
5' G <разрез> AATTC 3'
3' CTTAA <разрез> G 5'
```

Полученные концы молекул называются «липкими», потому что они комплементарны друг другу и охотно готовы слипнуться обратно, но для того, чтобы их снова сшить вместе, нам потребуется еще один фермент — ДНК-лигаза. Ученые нашли уже сотни разных видов рестриктаз, которые могут разрезать совершенно разные фрагменты ДНК. Некоторые рестриктазы узнают короткие (часто встречающиеся) последовательности. С их помощью молекула ДНК будет разрезана сразу во многих местах, и получатся короткие фрагменты. Рестриктазы, узнающие длинные последовательности нуклеотидов, используются, чтобы разрезать ДНК на более крупные куски. Одни рестриктазы разрезают ДНК в том участке, который они непосредственно распознают, другие могут делать разрез на некотором расстоянии от узнаваемого ими места. Бывает, что рестриктазы оставляют не «липкие» концы, а «тупые», как показано ниже.

```
5' GAA <разрез> TTC 3'
3' CTT <разрез> AAG 5'
```

Вырежем нужный нам фрагмент ДНК с помощью двух рестриктаз. Добавим вырезанный фрагмент к плазмиде, в которой были сделаны разрезы такими же рестриктазами. «Липкие» концы плазмиды и нашего фрагмента сблизятся по принципу комплементарности, а ДНК-лигаза их сошьет. В итоге мы получим плазмиду со вставкой.

Зачем бактериям рестриктазы и не могут ли они порезать свой собственный геном? Оказывается, что эти ферменты — отличное средство от чужеродной ДНК. Допустим, у бактерии есть рестриктаза, которая узнает фрагмент GAATTC и разрезает его. Сама бактерия пришла к такой рестриктазе постепенно, в процессе длительной эволюции, поэтому у нее в геноме крайне мало участков GAATTC. Кроме того, у нее могут быть особые ферменты, которые находят участки GAATTC и прикрепляют к ним

метильные группы (из атома углерода и трех атомов водорода). Эта химическая модификация — она называется метилированием — защищает ДНК от действия некоторых рестриктаз.

Если же в бактерию проникнет неприспособленный бактериофаг, то, вероятно, в его геноме найдется незащищенный участок GAATTC и вирус будет беспощадно разрезан.

Для завершения задуманного генно-инженерного проекта понадобятся правильные бактерии. В обычных условиях менее одного процента бактерий готовы захватывать плазмиды. Для того чтобы увеличить эффективность передачи плазмид, бактерии стоит предварительно подвергнуть тепловому шоку. Сначала их держат в прохладных условиях, а потом ненадолго помещают в инкубатор с температурой в районе 42 градусов (разумеется, конкретные значения зависят от вида используемых бактерий). Многие бактерии в результате такого шока переключаются в особый режим, в котором они начинают хватать всякую ДНК из окружающей среды в надежде найти что-нибудь, что поможет им приспособиться и выжить. В природе это способствует повышению генетического разнообразия популяции бактерий, а значит, возрастают шансы, что какие-то особи переживут неблагоприятные условия. Вот таких напуганных бактерий мы и перемешаем с плазмидой, а затем с антибиотиком. Бактерии, захватившие плазмиду с правильной вставкой, обретут устойчивость и выживут, а остальные погибнут.

Генетически модифицированных бактерий мы можем размножать дальше и использовать в разных целях. Если речь идет не о научных, а о развлекательных задачах, то разбавленными бактериями с генами флуоресцентных белков можно рисовать на поверхности из застывшей питательной среды. Причем если вывести бактерий с флуоресцентными белками разных цветов, рисунки можно делать цветными. Нанесенные бактерии со временем размножатся, и, посветив ультрафиолетом на наш «холст», мы увидим разноцветные картины. Подобные развлечения практикуются на занятиях в некоторых продвинутых зарубежных школах. Правда, обычно школьников не заставляют придумывать собственные плазмиды. Им предлагают уже готовые, проверенные плазмиды, с нужными генами и известным эффектом. Просто добавь бактерий! Подобным рисованием увлекаются не только дети, но и взрослые художники. В частности, создавались репродукции известных картин, таких как «Крик» Эдварда Мунка, «Большая волна в Канагаве» Кацусики Хокусая, «Звездная ночь» Винсента ван Гога, нарисованные при помощи бактерий.

Генетически модифицировать растения и животных с помощью плазмид проблематично. Дело в том, что для размножения плазмид внутри клеток должны присутствовать специальные белки. У бактерий они есть, но у растений и животных они отсутствуют. Мы можем засунуть бактериальную плазмиду в клетку и даже заставить ее гены работать, но если клетка будет делиться, со временем большинство ее потомков окажутся без плазмиды. Именно поэтому методы генной инженерии растений и животных чаще всего требуют внедрения конструкции непосредственно в геном.

В связи с этим пора перейти к более серьезному вооружению для генной модификации. Например, к генной пушке! Звучит фантастично, не правда ли? Похожим образом (согласно легенде) рассудили в компании *Monsanto*, когда к ним впервые пришли с такой идеей. Представители компании послали изобретателей на все четыре стороны, и эта ошибка обошлась впоследствии в миллионы долларов. В 1987 году в журнале *Science* вышла статья, доказывающая, что генная пушка реальна, работает и доставляет кусочки ДНК, содержащие гены, в живые клетки^[307]. Первая генная пушка была похожа на ружье 22-го калибра, стреляющее холостыми патронами. Пороховой взрыв приводил в движение нейлоновый снаряд. Снаряд начинал двигаться вдоль ствола пушки, толкая перед собой микроскопические частички вольфрама, на которые нанесены фрагменты двухцепочечной ДНК. В конце ствола стояла стальная пластина, которая останавливала нейлоновый снаряд, а частицы с генами пролетали через отверстия в пластине диаметром в миллиметр каждое. Скорость полета частиц могла достигать тысячи километров в час! Пролетев сквозь клеточные стенки и мембраны, фрагменты ДНК, содержащие гены (со всеми необходимыми промоторами), начинали работать, а иногда, оказавшись рядом с наследственным материалом клеток, встраивались в их геном.

Генная пушка — это универсальный метод, позволяющий доставлять ДНК (или РНК) практически в любые клетки, будь то клетки животных, растений или бактерий. Основным недостатком метода до недавнего времени считалась стоимость генной пушки, которая могла достигать до 15 тысяч долларов. Однако «биохакер» Рюдигер Тройок создал ее упрощенный аналог ценой всего в 50 евро. Сначала он попробовал смастерить пушку, в основе которой лежали найденная в лесу деревянная палка, электрические клапаны (их он откопал в каком-то мусорном баке), капсула для накачивания велосипедных шин со сжатым углекислым газом, дешевый микроконтроллер и пластиковые трубки. Ствол пушки был сделан

из корпуса пишущей ручки и с помощью трубки соединен с клапаном, внутри которого были расположены частички золота, смазанные ДНК и помещенные на пластиковый носитель.

Когда первый прототип не выдержал созданного в нем давления и сломался, Тройок просто соединил ствол своей генной пушки с распылителем для взбитых сливок (баллончик с веселящим газом, находящимся под давлением) — и готово. По заявлению Тройока, устройство могло придать частицам достаточную скорость для проникновения внутрь клеток лука. Конечно, эта пушка далека от совершенства, но сделать недорогую высококачественную генную пушку в принципе возможно, и скоро они появятся в широком доступе, если на них будет увеличиваться спрос.

Еще одна особенность генной пушки заключается в том, что фрагменты ДНК могут попадать в самые разные части клетки. В том числе в митохондрии, хлоропласты и другие внутриклеточные структуры. Это нежелательно, если мы хотим модифицировать ядерную ДНК клетки, но полезно, если мы хотим внести ген в сами митохондрии или хлоропласты^[308]. Нежелательный эффект — обстрелянные из генных пушек клетки могут повреждаться. Какие-то клетки получают частички с ДНК, а какие-то мы просто повредим напрасно. Некоторым клеткам не достанется ни одной молекулы ДНК, а другим десятки. Наконец, ДНК встроится в геном лишь небольшой части клеток. Впоследствии придется тщательно отбирать те уцелевшие клетки, в которых генная модификация прошла успешно.

Обычно для генной инженерии растений выбираются особые клетки, которые называются каллусом. Каллус помещают в питательную среду, а потом подвергают обстрелу из генной пушки. Клетки каллуса многофункциональные, неспециализированные, из них можно получить целое растение путем вегетативного размножения. Если растение получено из генетически модифицированной клетки каллуса, оно будет целиком генетически модифицированным и станет давать соответствующее потомство.

В основе еще одного метода генной инженерии лежит использование почвенной агробактерии *Agrobacterium tumefaciens*. Ключевую роль в процессе генной модификации растительных клеток играет Ti-плазмида этой бактерии. Ее можно сравнить с маленькой передвижной подпольной лабораторией по генной инженерии, которую бактерия таскает с собой. Ti-плазмида кодирует целый арсенал белков, необходимых для доставки ДНК в растительную клетку, а также содержит особый участок, который

называется Т-ДНК. Когда бактерия оказывается рядом с растительной клеткой, между ними образуется канал. Тем временем в бактерии создается копия Т-ДНК и синтезируются белки, которые связываются с Т-ДНК, помогают ей пройти по каналу внутрь растительной клетки, а дальше в ее ядро, где они создают разрезы в геномной ДНК растения и интегрируют Т-ДНК в одну из хромосом.

Бактериальные белки переносят не любую ДНК, а именно Т-ДНК, потому что она содержит особые последовательности, которые узнаются вышеупомянутыми белками *Ti*-плазмиды. В природе Т-ДНК содержит набор генов, которые, оказавшись в растительном геноме, заставляют клетки активно делиться и производить для бактерий питательные вещества. В результате на зараженных тканях растения образуются опухоли — корончатые галлы (в чем-то похожие на клубеньки). Но не стоит их путать с раковыми опухолями — там совсем другие молекулярные механизмы.

Как бы мы могли использовать замечательную способность агробактерий переносить свои гены в геномы растений? Можно взять *Ti*-плазмиду и убрать из Т-ДНК гены, вызывающие появление корончатых галлов ^[309], а на их место вставить, например, ген *Cry-токсина*, который делает растение устойчивым к вредителям, или какой-нибудь другой ген, повышающий сельскохозяйственную ценность растения. Такую модифицированную *Ti*-плазмиду мы можем поместить внутрь агробактерии, а дальше агробактерия сама сделает свое дело — перенесет Т-ДНК в растительную клетку. Прелесть технологии в том, что Т-ДНК встраивается прямо в хромосому растения. Когда растительная клетка будет делиться, вставка будет размножаться и передаваться ее потомкам. Нам остается лишь использовать способность растений к вегетативному размножению, чтобы вырастить из небольшого числа клеток взрослый генетически модифицированный организм.

Стоит подчеркнуть несколько моментов, которые часто вызывают путаницу. Внутри растительных клеток ни на каком из этапов не присутствует вся бактериальная *Ti*-плазида. Присутствует только ее часть — Т-ДНК. Вставка наследуется и передается потомкам растения даже при половом размножении. Вставка, используемая генными инженерами, больше не содержит опухолевых генов, поэтому у генетически модифицированных растений опухоли не появляются.

Для генной инженерии можно использовать не только бактерии и их плазмиды, но и вирусы. В предыдущих главах мы обсуждали способность некоторых вирусов встраивать копии своего генома в геномы клеток

различных организмов. Но вирусы чаще всего вредны, а нам хочется переносить гены с минимальными побочными эффектами. Решить эту задачу помогает то обстоятельство, что вирусные частицы легко получаются из отдельных компонентов. Для создания вируса можно отдельно синтезировать вирусные белки (в каких-нибудь клетках), отдельно произвести копии его ДНК (если это вирус с ДНК-геномом) или РНК (если его геном из РНК), а потом смешать все это вместе в пробирке.

В вирусной ДНК (или РНК) присутствуют определенные последовательности нуклеотидов, необходимые для сборки вирусных частиц. Такие последовательности — что-то вроде «кодового слова». Зная «кодовое слово», мы можем снабдить им любую последовательность ДНК (или РНК) — например, нужный нам ген. Желательно только, чтобы конечная генетическая конструкция имела размеры, примерно соответствующие размеру вирусного генома. Мы можем отдельно синтезировать обрамленные «кодовыми словами» нужные нам гены, а потом смешать их с вирусными белками, необходимыми для сборки вирусных частиц. Полученные частицы будут взаимодействовать с клетками и доставлять в них нашу генетическую конструкцию, но не будут полноценными вирусами, так как в них нет опасных вирусных генов (а только необходимые нам). Зараженные клетки не будут производить новые вирусные частицы.

Напоследок у нас осталось еще одно, пожалуй, наиболее интересное и сложное оружие в руках генного инженера, за открытие которого, несомненно, дадут Нобелевскую премию. Я уже упоминал о нем, рассказывая про способность бактерий модифицировать свой собственный геном. Речь идет о CRISPR-системе. В 2000 году группа испанских биоинформатиков обнаружила загадочное явление — скопление похожих друг на друга (повторяющихся) последовательностей в геномах многих прокариот^[310]. Между повторяющимися последовательностями находились уникальные участки ДНК длиной в несколько десятков нуклеотидов, которые ученые назвали спейсерами. Представьте шахматную доску, где в одном ряду на черных клетках стоят различные фигуры, а на белых — одинаковые пешки. Повторяющиеся элементы оказались похожими даже в очень разных группах бактерий и архей, поэтому было выдвинуто предположение, что эти последовательности играют важную, но пока неизвестную роль в жизни прокариотических клеток.

В 2005 году три группы исследователей независимо обнаружили, что бактерии направленно встраивают небольшие фрагменты чужеродной ДНК (например, куски геномов бактериофагов) в свой геном в виде тех самых

спейсеров^[311–313]. Оказалось, что встраивание происходит в определенном месте бактериального генома, которое получило название «CRISPR-кассета». Но для чего это бактериям? Группа эволюционного биолога Евгения Кунина (одного из самых цитируемых современных ученых и автора книги «Логика случая») заинтересовалась вопросом о функциях спейсеров. Исследователи проанализировали имеющиеся генетические последовательности CRISPR-кассет и в 2006 году предсказали, что мы имеем дело с системой бактериального иммунитета^[314].

Как потом выяснилось, группа Кунина была права не только насчет функции CRISPR-кассет, но и насчет механизма работы бактериального иммунитета. Они предположили, что этот механизм похож на РНК-интерференцию эукариот. Напомню, что при РНК-интерференции короткие фрагменты чужеродной РНК используются особыми клеточными белками для поиска длинных чужеродных молекул РНК и их уничтожения. Аналогично CRISPR-система бактерий использует короткие фрагменты «направляющих РНК», синтезированных со спейсеров, для обнаружения полноразмерных молекул ДНК бактериофагов.

Бактерии производят длинные молекулы РНК, содержащие последовательности всех спейсеров. Эти молекулы разрезаются на короткие фрагменты, каждый из которых соответствует ровно одному спейсеру. Полученные направляющие РНК помогают комплексу белков находить любые генетические последовательности, комплементарные спейсеру, например ДНК вирусов. Обнаруженные фрагменты после опознания разрезаются. Подобно антивирусным программам, бактерии регулярно пополняют свою «базу данных» спейсеров, когда сталкиваются с новыми бактериофагами (если переживают эту встречу).

Подтверждение роли CRISPR-системы в бактериальном иммунитете было опубликовано в 2007 году в журнале *Science* и принадлежит группе ученых из компании *Damco*^[315]. Исследователи хотели улучшить йогурт, защитив молочнокислые бактерии от бактериофагов, но волей случая внесли вклад в открытие одного из самых важных методов редактирования ДНК живых организмов.

В 2012 году в журнале *Science* вышла статья ученых из Медицинского института Говарда Хьюза, в которой было показано, что один из белков бактериальной CRISPR-системы (белок *Casp*) умеет разрезать молекулы ДНК в строго определенных местах^[316]. Для этого достаточно предоставить ему специально подобранные направляющие РНК. Год спустя все та же группа исследователей опубликовала статью под названием

«РНК-программируемое редактирование генома клеток человека»^[317]. Оказалось, что белок *Casp* может работать и в клетках человека, если вместе с геном белка *Casp* внедрить в них ген, кодирующий направляющую РНК к какой-нибудь последовательности человеческой ДНК. Параллельно другая группа исследователей генетически модифицировала мышей с помощью *Casp*^[318]. Но самое интересное было дальше.

Рассмотрим организм, у которого на одной из хромосом возникла новая мутация. Каждому потомку организма передается только одна родительская хромосома из пары, поэтому, если скрестить организм с мутацией (на одной хромосоме) и организм без мутации, половина их потомков унаследует генетическое изменение, а половина не унаследует. Если скрестить полученных потомков, несущих мутацию, друг с другом, четверть особей следующего поколения будет иметь мутацию на обеих хромосомах, половина на одной, а четверть окажется вовсе без мутации. Несложно заметить, что это классическое наследование (по Менделю) не очень эффективно в передаче нового «мутантного» варианта потомкам.



В 2015 году в журнале *Science* вышла статья с описанием «мутагенной цепной реакции». МЦР — это новый метод быстрого редактирования геномов живых организмов на основе белка *Cas9*^[319]. Он позволяет не только внести какую-то последовательность ДНК в определенное место генома, но и обойти вышеупомянутые законы наследования и добиться того, чтобы в результате скрещивания генетически модифицированного и

обычного организма получались только генетически модифицированные потомки, причем с мутацией сразу на обеих копиях хромосомы. Как это сделать?

Мы выбираем место, которое хотим редактировать, и ген, который хотим вставить. Создаем плазмиду, содержащую целевой ген, ген белка *Casy* и ген специально подобранной направляющей РНК, распознающей желаемое место вставки. Все это обрамляется двумя последовательностями ДНК, комплементарными участкам хромосомы предшествующему и следующему за местом разреза (будущим местом вставки). Плазида с такой конструкцией переносится в клетку. Внутри клетки синтезируется белок *Casy*, который связывает направляющую РНК и делает двухцепочечный разрез в комплементарном ей участке одной из хромосом. Клетки не любят разрезы в ДНК (а точнее, «оголенные» концы этих молекул) и пытаются их исправить, снова сшить молекулы.

Иногда для исправления разреза подключается особый клеточный механизм починки ДНК, который в поисках информации о том, как выглядела молекула ДНК до разреза, может обратиться ко второй копии хромосомы. Используя эту информацию, механизм, названный гомологичной рекомбинацией, может проверить, не пропало ли что-нибудь в месте разреза, и восстановить недостающие нуклеотиды.

Если клетка использует для починки вторую копию хромосомы или просто сошьет концы вместе, ничего не изменится. Белок *Casy* снова сделает разрез, и клетке придется чинить ДНК заново.

С другой стороны, на копию хромосомы очень похожа наша плазида, так как у нее есть обрамляющие участки, точно совпадающие с участками вокруг разреза! Из-за этих участков система починки ДНК может перепутать плазмиду со второй копией хромосомы и синтезировать копию нашей конструкции (с целевым геном, геном *Casy* и геном направляющей РНК) в место разреза. Когда вторая копия хромосомы будет разрезана все тем же белком *Casy*, «дырка» в ДНК исправится за счет копирования участка с первой (уже генетически модифицированной) копии хромосомы или участка с нашей плазмиды. В любом случае обе хромосомы окажутся с нужной нам вставкой.

Когда наша генетически модифицированная хромосома передается потомку организма, в его клетках тоже будут синтезированы белок *Casy* и направляющая РНК. В результате вторая копия хромосомы, доставшаяся от другого родителя, тоже будет изменена. Получается, что генетически модифицированная хромосома превращает немодифицированные копии хромосомы в себе подобные, а вставка очень эффективно распространяется

в популяции. Если организм с такой вставкой выпустить в окружающую среду, шансы, что вставка распространится, будут очень высоки. А значит, такой подход теоретически можно использовать для инженерии природных популяций — например, для борьбы с разносчиками инфекций.

Представьте, что мы создадим генетически модифицированных комаров, не переносящих малярию из-за внесенного в их геном изменения, но способных скрещиваться с обычными малярийными комарами. Выпустив таких комаров в окружающую среду, мы сможем запустить мутагенную цепную реакцию и преобразовать популяцию опасных кровососущих насекомых в безобидных кровососущих насекомых. Новый генетический вариант со временем вытеснит старый.

Другое теоретическое применение технологии — избавление человечества от наиболее распространенных наследственных заболеваний. Мы можем не просто исправить дефект в ДНК, но сделать так, чтобы хромосома, доставшаяся ребенку от генетически модифицированного родителя, исправляла аналогичный дефект на хромосоме, доставшейся ему от второго родителя. Это значит, что можно свести к минимуму число вредных и опасных мутаций в нашей популяции и значительно уменьшить риск большинства генетических заболеваний. Однако это уже будет довольно опасный эксперимент, ведь CRISPR/Casy может не только исправить дефекты, но и внести по ошибке какие-то новые нежелательные мутации в геном.

В 2015 году ученые из лаборатории репродуктивной медицины Университета Сунь Ятсена в Китае опубликовали в журнале *Protein Cell* результаты изменения ДНК эмбрионов человека с помощью CRISPR/Casy системы ^[320]. Ученые показали, что можно направленно редактировать геном человеческих эмбриональных клеток, однако метод CRISPR/Casy был недостаточно эффективным и точным — нежелательное редактирование происходило в разных частях генома. Тем не менее принципиальная возможность генной инженерии людей таким методом была продемонстрирована.

Хотя никто не собирался выращивать генетически модифицированных людей из этих (заведомо нежизнеспособных) эмбрионов, публикация вызвала огромный общественный резонанс, и целый ряд стран ввел запреты на такое использование технологии. Тем лучше для Китая — если они достигнут успеха в этой области, то в будущем богатые люди, желающие завести генетически модифицированных детей, просто наведаются к ним «в гости» и внесут ощутимый денежный вклад в развитие китайской биомедицины.

Конечно, генная модификация людей сильно отличается от генной инженерии других организмов тем, что мы не можем позволить себе риск рождения несчастного ребенка-мутанта из-за ошибки технологии. Это не генетически модифицированные растения и бактерии, которых мы можем легко выкинуть и заменить, если что-то пойдет не так. Собственно, при обычной генной инженерии мы тоже получаем организмы, у которых вставка произошла не там, где надо, но мы можем создать сотни разных генетически модифицированных особей, прочитать их ДНК и отобрать удачные варианты, с которыми все в полном порядке.

Но можно ли проводить редактирование ДНК более точно? Направляющая РНК позволяет белку *Cas9* узнать в геноме фрагмент ДНК длиной около двадцати нуклеотидов. Для узнавания не требуется 100% комплементарности между направляющей РНК и геномным фрагментом, поэтому *Cas9* иногда режет не там, где предполагалось, — с этой проблемой и столкнулись китайские ученые, пытавшиеся редактировать геном эмбриона человека. Но еще в 2013 году в журнале *Cell* вышла статья, в которой было предложено усовершенствование белка *Cas9*, позволяющее существенно снизить вероятность ошибки.

Авторы статьи получили мутантный вариант *Cas9*, который разрезает не две цепочки молекулы ДНК, а только одну^[321]. Казалось бы, как такой «испорченный» фермент сможет работать лучше обычного? Дело в том, что вместе с мутантным *Cas9* используется не одна направляющая РНК, а две, узнающие два соседних участка ДНК. Система починки ДНК в клетке легко «запаивает» одноцепочечный разрез в молекуле ДНК, но если такой разрыв произойдет одновременно в двух соседних местах обеих цепей, мы получим эффект, аналогичный действию ферментов рестриктаз, с разделением одной молекулы ДНК на две (места разрезов показаны символом <>).

```

<>                                     ****Мишень Cas9 2****
5' TCCCATCAGATCAACCGGTGGCGCATTGCCACGAAGCAGGCCAATGGGGAGGGACATC 3'
3' AGGGTAGTGTAGTTGGCCACCGCGTAACGGTGCTTCGTCCGGTTACCCCTCCCTGTAG 5'

****Мишень Cas9 1****                                     <>

```

Теперь для редактирования генома недостаточно, чтобы одна направляющая РНК узнала какой-то его участок. Нужно, чтобы две направляющие РНК узнали два соседних участка генома. Такая система редактирования генома узнает не 20 нуклеотидов, а 40, а значит, специфичность метода существенно возрастает. Еще более надежный

метод был предложен в 2014 году в журнале *Nature Biotechnology* сразу двумя группами исследователей^{[322][323]}. Существует белок, который называется нуклеаза *FokI*, способный разрезать ДНК. Белки *FokI* разрезают ДНК только в том случае, если два таких белка соберутся вместе, образуя «супербелок». Примерно как в детских мультиках, где непобедимый робот собирается из нескольких маленьких роботов, каждый из которых по отдельности не может одолеть врага.

Ученые взяли и приделали одиночный белок *FokI* к модифицированному белку *Casy*, который из-за внесенной в него мутации вовсе лишен способности разрезать ДНК, но по-прежнему может ее узнавать при помощи направляющей РНК. С помощью одной направляющей РНК гибридный белок *Casy-FokI* узнает один участок ДНК, но не может его разрезать (ни одну цепочку). С помощью другой направляющей РНК он может узнать второй участок ДНК, но тоже не может его разрезать. Но если два гибридных белка *Casy-FokI* окажутся рядом, узнав два соседних участка ДНК (расположенных на строго определенном расстоянии), белки *FokI* образуют «супербелок» и могут разрезать ДНК. Преимуществ у подхода два: мы больше не вносим лишние одноцепочечные разрезы в ДНК и одновременно фиксируем расстояние, на котором должны находиться два участка ДНК, узнаваемые *Casy* и направляющими РНК. С другой стороны, это несколько ограничивает применимость метода — не любой участок ДНК содержит сайт, который может разрезать *FokI*.

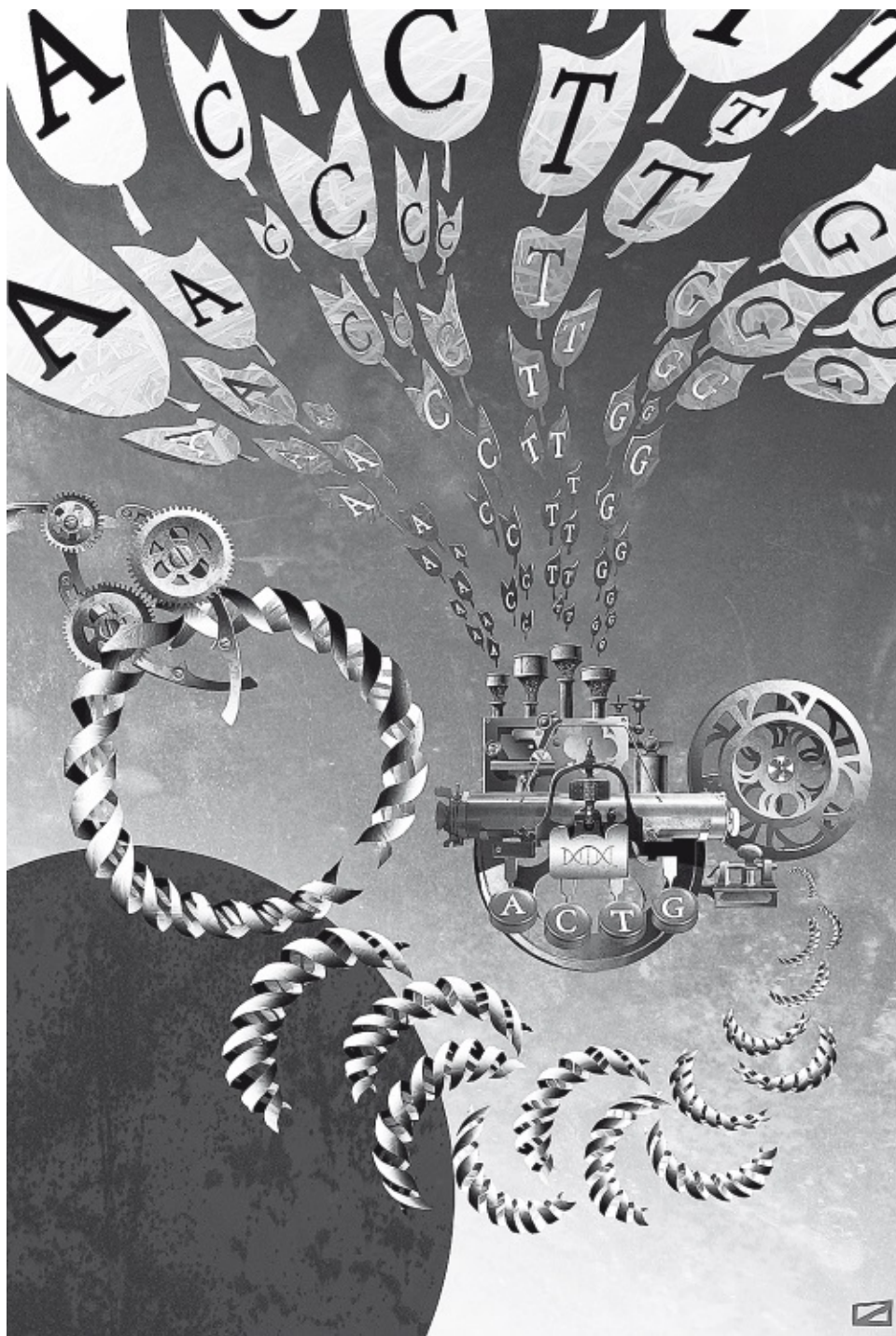
Создание новых способов редактирования генома — одна из самых бурно развивающихся областей современных биотехнологий. Вполне возможно, что к моменту издания этой книги многие из описанных методов уже устареют, а им на замену придут новые, еще более точные и надежные подходы. Например, пока я писал эту главу, ученые из Гарварда опубликовали статью про новую мутантную форму белка *Casy*, в 25 раз более специфичную, чем та, что была обнаружена в природе у бактерий^[324]. Кроме того, было найдено вещество, увеличивающее эффективность редактирования генома с помощью *Casy* в 17 раз^[325]. Аналогично были обнаружены гены, временно выключая которые с помощью РНК-интерференции, удастся повышать эффективность редактирования генома в 8 раз^[326]. Последние два подхода направлены на то, чтобы заставить клетки исправлять сделанные с помощью *Casy* разрезы в ДНК именно через рекомбинацию (с похожей молекулой ДНК), а не через простое сшивание молекул в месте разреза. Еще две группы ученых

получили мутантный белок *Casy*, который редактирует ДНК только после активации светом [\[327\]](#)[\[328\]](#).

Еще одна группа исследователей показала, что с помощью CRISPR-системы можно получать генетически модифицированные сперматозоиды крыс, а значит, менять геномы животных, не затрагивая эмбрионы [\[329\]](#). Вполне вероятно, что первые генетически модифицированные люди получатся благодаря использованию этого подхода. Надеюсь, что общество не будет выступать против опытов с ГМ спермой, как выступает сейчас против генной инженерии эмбрионов. Если и сперматозоиды приравнять к взрослым людям, то придется обвинить каждого половозрелого мужчину в регулярном геноциде. А некоторых их сообщниц — в каннибализме.

С точки зрения маркетинга метод CRISPR/*Casy* имеет любопытное преимущество по сравнению с другими методами генной инженерии. Помните, мы обсуждали разницу между мочевиной и карбамидом в восприятии обывателя? А теперь сравните: «продукт содержит ГМО» и «продукт улучшен с использованием белков природного бактериального иммунитета молочнокислых бактерий из йогурта». Второй вариант не только звучит привлекательнее, он и куда информативнее!

Итак, мы научились менять гены живых организмов, но понимаем ли мы устройство геномов живых существ настолько хорошо, чтобы создавать их с нуля? Здесь мы возвращаемся к возможности синтезировать любую молекулу ДНК заданной нуклеотидной последовательности в пробирке. В 2010 году ученый Крейг Вентер, которого мы уже упоминали в связи с его успешным проектом по чтению генома человека и оригинальной идеей прочитать «геном» Саргассового моря, объявил на страницах журнала *Science*, что его команда создала клетку с синтетической ДНК [\[330\]](#). Новость моментально разлетелась по всему миру, а журнал *Newsweek* разместил на своей обложке фотографию Вентера с заголовком *Playing God* («Играя в Бога»).



Синтетическая ДНК ничем не отличается от обычной, кроме своего происхождения. Ее не скопировала с уже готовой цепочки ДНК-полимераза. Вместо этого использовался химический синтез — последовательное соединение нуклеотидов в пробирке. Выстраивая цепочку ДНК мономер за мономером, можно синтезировать фрагменты длиной до тысячи нуклеотидов. Такие фрагменты можно сшить друг с

другом, например с помощью ДНК-лигаз.

Но сначала Вентер и его команда спроектировали будущий геном на компьютере. Речь шла о создании бактерии под названием *Mycoplasma laboratorium* (микоплазма лабораторная), и в основу ее генома лег геном *Mycoplasma genitalium*, паразитической бактерии, обитающей в половых и дыхательных системах приматов. Напомню, что это бактерия с одним из самых маленьких геномов (582970 нуклеотидов).

В геном бактерии были вставлены особые «водяные знаки» в виде зашифрованных нуклеотидами посланий. Среди посланий были цитата знаменитого физика Ричарда Фейнмана («Я не понимаю того, чего не могу создать»), слова ирландского поэта Джеймса Джойса («Жить, заблуждаться, падать, торжествовать, воссоздавать жизнь из жизни») и высказывание, приписываемое американскому физику-теоретику Роберту Оппенгеймеру («Видеть мир не каким он является, а каким он мог бы быть»). Полученную молекулу ДНК затем перенесли в бактериальную клетку, из которой предварительно вынули ее собственную хромосому.

С первого раза «запустить» жизнь с синтетической хромосомой команде Вентера не удалось. Внесенная ДНК не была защищена метильными группами от действия рестриктаз, находящихся внутри донорской бактериальной клетки. Тогда ученые обработали свою синтетическую ДНК ферментами — метилазами, которые устранили этот недостаток. После этого ДНК успешно перенесли, а полученные бактериальные клетки с новой хромосомой питались, росли и делились ^[330].

Создание организма с синтетической хромосомой обошлось в общей сложности примерно в 40 миллионов долларов. Главный результат проекта — демонстрация принципа, что мы можем синтезировать функциональные молекулы ДНК достаточно большой длины с произвольной нуклеотидной последовательностью. Для практических целей, конечно, можно использовать куда более простые подходы к созданию новых форм жизни и сильно сэкономить. С другой стороны, это не совсем создание синтетической жизни. Нам еще предстоит многое изучить, прежде чем мы сможем проектировать совсем новые организмы, ведь полученная микоплазма — это все-таки обычная микоплазма, просто с весьма необычной историей происхождения.

Создание синтетической ДНК — довольно странный опыт в том смысле, что всем молекулярным биологам и без него было очевидно, что эксперимент удастся. Но этот опыт очень важен для популяризации в широких массах идеи, что ученые действительно неплохо понимают, как работает генетический аппарат клеток.

Как можно зашифровать текстовое послание с помощью молекулы ДНК, легче всего показать на примере арт-проекта «Зарождение» (*Genesis*) американского художника Эдуарду Каца, деятельность которого находится на стыке между искусством и популяризацией современной науки. Самый известный проект Каца — создание декоративного светящегося кролика (с геном GFP медузы) и светящихся аквариумных рыбок (сегодня их может приобрести любой желающий). Проект *Genesis*, как и многие другие проекты художника, был посвящен генной инженерии. Кац сделал бактерию, в геноме которой была записана следующая цитата из Книги Бытия на английском языке: *Let man have dominion over the fish of the sea and over the fowl of the air and over every living thing that moves upon the earth* («И да владычествует человек над рыбами морскими, и над птицами небесными, и над скотом, и над всею землею, и над всеми гадами, пресмыкающимися по земле»). Сообщение было переведено в азбуку Морзе:

```

.-... . - / -- .- -. / .... .- ...- . / -.. ---
-- .. -. .. --- -. / --- ...- . .-. / - .... .
/ ..-. .. .... / --- ..-. / - .... . / ...
. .- / .- -. -.. / --- ...- . .-. / - .... . /
..-. --- .-- .-.. / --- ..-. / - .... . / .-
.. .-. / .- -. -.. / --- ...- . .-. / . ....- .
.-. -.- / .-.. .. ....- .. -. --. / - .... ..
-. --. / - .... .- - / -- --- ...- . .... / ..-
.-. --- -. / - .... . / . .- .-. - ....

```

После этого нуклеотидом Т было закодировано «тире», нуклеотидом С — «точка», нуклеотидом G — «разделение букв», нуклеотидом А — «разделение слов». В итоге получилась следующая последовательность нуклеотидов:

CTCCGCGTATTGCTGTCACCCCGCTGCCCTGCATCCGTTTG
TTGCCGTCGCCGTTTGTCAATTTGCCCTGCGCTCATGCCCCG
CACCTCGCCGCCCGCCCCAATTTCTCATGCCCCGCACCCGC
GCTACTGTCGTCCATTTGCCCTGCGCTCATGCCCCGCACCT
CGTTTGCTTGCTCCATTTGCCTCATGCCCCGCACTGCCGTC
ACTGTCGTCCATTTGCCCTGCGCTCACGCCCTGCGCTCGTC
TTACTCCGCCGCCCTGCCGTCGTTTCATGCCCCGCCGTCGTT
CATGCCCCGCTGTATTGTTTGCCCTGCGCCCACCTGCTTSG
TTTGTCATGCCCCGCACGCTGCTCGTGCCCC

Кац позволил бактериям с такой вставкой немного пожить и накопить мутаций, а затем прочитал этот фрагмент ДНК и перевел мутировавший фрагмент обратно на английский. Вот что у него получилось: *Let aan have dominion over the fish of the sea and over the fowl of the air and over every living thing that 10ves ua eon the earth* («И да владычествует хеловек над рыбами морскими, и над птицами небесными, и над скотом, и над всею землею, и над всеми гадами, преснокающимися про земле»). Мы видим, что в этой фразе появились ошибки — еще одна иллюстрация метафоры, что молекула ДНК — это, в сущности, текст, но текст, который может меняться.

Одно из возможных практических применений организмов с «минимальными» синтетическими хромосомами — создание эффективных производителей питательных веществ или биотоплива. Нехватка последнего остро ощущается с давних времен. «Во время Второй мировой войны Германия использовала спирт в качестве топлива для ракет Фау-2», — рассказывал в своих мемуарах генерал Вальтер Дорнбергер, руководивший ракетно-исследовательским центром в Пенемюнде. Фау-2 создавались под его административным руководством и техническим руководством знаменитого немецко-американского ученого и конструктора ракет Вернера фон Брауна. Алкоголя хватало для медицинских и пищевых целей, но никому даже в голову не приходило, что в промышленных масштабах имеющееся количество спирта ничтожно. Когда Гитлер настаивал на увеличении производства Фау-2, Дорнбергер отвечал: «У нас нет столько спирта». Возможно, что именно для борьбы с вражескими мощностями по производству спирта, получаемого в значительном количестве из картофеля, Германия разрабатывала во время Второй мировой войны энтомологическое оружие — сбрасываемых с самолетов

колорадских жуков (история слишком необычная, чтобы о ней умолчать, но есть вероятность, что это всего лишь легенда).

Современные попытки использовать растения для промышленного создания биотоплива имели определенные нежелательные эффекты, такие как рост цен на продовольствие. Проиллюстрировать эту проблему нам поможет отрывок из романа Томаса Майн Рида «Квартеронка». Еще сто пятьдесят лет назад автор предвидел не только появление биотоплива, но и последствия попыток его массового применения.

«К сожалению, должен сказать, что теперь уж нет надежды обогнать „Магнолию“. Мы с ней в неравном положении. Она бросает в топки копченые окорока, которые заготовила на этот случай, а я после того, как обещал вам не участвовать в гонках, не погрузил ни одного. Бессмысленно начинать гонку только на дровах...» — так описывал гонку двух пароходов Майн Рид. Положение отстающего парохода спасла пассажирка, которая везла груз окороков. «Окорока были куплены для моих людей на плантации, но они им пока не нужны», — заявила дама. Реальность такова, что переход на выращивание технических культур для выработки биотоплива приводит к увеличению цен на продовольствие. Сцена с гонкой пароходов примечательна и своей концовкой: «Раздался треск, во все стороны посыпались доски, люди с пронзительными криками взлетели вверх, дым и пар застлали все кругом, и ужасный вопль сотен голосов раздался во мраке ночи». Взорвался паровой котел.

Надежда на то, что производство биотоплива можно сделать эффективным и выгодным, возродилась вместе с созданием ГМ бактерий, обладающих искусственными метаболическими путями^[331]. Продукты жизнедеятельности таких бактерий можно использовать для создания биотоплива разного качества, в том числе пригодного для запуска ракет^[332]. Но и здесь возникает проблема налаживания эффективного промышленного производства.

Проблема при использовании многих существующих микроорганизмов заключается в недостаточной эффективности их метаболизма. У них слишком много лишних генов и слишком большие геномы, на воспроизводство которых уходит много энергии. Для того чтобы сделать по-настоящему эффективного производителя, было бы полезно создать «минимальный» организм, содержащий лишь самые важные гены. Впоследствии его можно было бы вооружать генами нужных метаболических путей в зависимости от того, что мы хотим производить.

Для таких целей команда ученых из Венгерской академии наук

разработала упрощенную кишечную палочку, из генома которой удалены многие ненужные фрагменты ДНК. В одной из первых работ они смогли сократить количество генов на 9,3%, уменьшить размер генома на 8,1%, в том числе убрав из него 24 из 44 мобильных элементов (транспозонов)^[333]. Устранение последних особенно полезно при создании стабильных штаммов бактерий-производителей, так как транспозоны могут, перескакивая из одного участка генома в другой, создавать лишние мутации, нарушая работу встроенных в бактерию генов. Позже ученым удалось избавиться и от многих других элементов генома кишечной палочки, уменьшив его размер аж на 15%^[334]. Полученные бактерии имели целый ряд преимуществ с точки зрения их последующего направленного генетического улучшения — например, в них было легче переносить новый генетический материал.

Еще одна ключевая публикация в области создания новых форм жизни вышла в 2014 году в журнале *Nature*. Ученые из Исследовательского института Скриппса показали, что можно менять не только нуклеотиды в геноме, но даже «алфавит» молекулы ДНК. В своей работе под названием «Полусинтетический организм с расширенным генетическим алфавитом»^[335] исследователи добавили к двум комплементарным парам нуклеотидов еще одну: в новой двойной спирали, которую получили ученые, нуклеотиды с названием dySICS стоят напротив нуклеотидов dNaM.

Кишечная палочка, в которую ввели такую необычную ДНК, не умеет синтезировать эти новые типы нуклеотидов, но если ее «подкармливать» ими, добавляя в питательную среду, бактерия успешно использует их при репликации ДНК. При этом нуклеотиды dySICS и dNaM внедряются ДНК-полимеразой друг напротив друга, как если бы это была обычная комплементарная пара нуклеотидов. Такая новая ДНК может передаваться от родительских клеток потомкам, но на сегодняшний день она абсолютно «бесполезна». С нее не считывается какая-то особая РНК, она не кодирует никаких белков, но в будущем ей вполне может найтись применение. Во-первых, не исключено, что эта технология поможет создавать генетически модифицированные организмы, чьи гены будут сохраняться, только если подкармливать их «особыми» нуклеотидами. Такие гены заведомо не «убегут» в окружающую среду, не окажутся перемещены в результате горизонтального переноса и так далее.

Кроме того, имея 6 разных нуклеотидов, мы можем теоретически иметь для кодирования аминокислот не 64 кодона, а 216. Тут сразу

возникает вопрос: если даже число имеющихся кодонов избыточно и ими кодируется всего 20 аминокислот, то зачем нам еще больше? Но допустим, что мы хотим создать в клетке белок, в состав которого входит какая-то нестандартная аминокислота. Использовать какой-то из уже имеющихся кодонов для кодирования этой аминокислоты нежелательно, ведь в геномах живых организмов встречаются все кодоны. Чтобы не испортить кучу белков, нам придется сначала какой-то кодон «освободить», заменив в геноме большинство таких кодонов на другие кодоны, отвечающие за ту же самую аминокислоту. А это технически достаточно сложная задача! Даже если мы будем синтезировать молекулы ДНК «с нуля», как это делал Вентер. Альтернативно можно использовать один из стоп-кодонов, но стоп-кодонов всего три, и они тоже нужны. Зато с новой нуклеотидной парой мы сразу получим уникальный кодон, которому можно приписать любую аминокислоту. При этом мы не затронем работу других генов и последовательности белков, которые они кодируют.

Что значит «приписать» кодону новую аминокислоту? Ранее мы разбирали, что важную роль в работе генетического аппарата клетки играют транспортные РНК (тРНК), которые, с одной стороны, несут аминокислоту, а с другой — имеют три нуклеотида, комплементарные кодону молекулы РНК. Такие тРНК по очереди связываются с рибосомой в процессе синтеза белка и приносят соответствующие кодонам молекулы РНК аминокислоты.

Какую аминокислоту несет та или иная тРНК — это, в свою очередь, определяется специальными ферментами, которые называются аминоацил-тРНК-синтетазами. Организму нужно как минимум 20 разных аминоацил-тРНК-синтетаз — по одной на каждую аминокислоту, кодируемую в рамках стандартного генетического кода. Каждая аминоацил-тРНК-синтетаза присоединяет одну-единственную аминокислоту к соответствующим тРНК.

Если мы хотим изменить генетический код клетки и приписать какому-то кодону новую аминокислоту, нам нужно внести в геном этой клетки новую пару тРНК и аминоацил-тРНК-синтетазы. Новой тРНК необходимо узнавать нужный нам кодон (но не другие кодоны). Кроме того, эту тРНК не должны распознавать уже имеющиеся в клетке аминоацил-тРНК-синтетазы. В свою очередь, новой аминоацил-тРНК-синтетазе нужно узнавать привнесенную тРНК, но не другие тРНК клетки. Наконец, нам необходимо как-то накормить клетку новой нестандартной аминокислотой, а для этого аминокислота должна проникать внутрь клетки. Но даже с этой нелегкой задачей ученые справились.

Создать кишечную палочку с измененным генетическим кодом

удалось в 2001 году в лаборатории Питера Шульца все в том же Институте Скриппса. Ученые приписали одному из трех стоп-кодонам нестандартную аминокислоту L-метокситирозин^[78]. Вы могли уже заметить, что для решения своих задач генные инженеры почти всегда обращаются за поиском готовых решений к природе. В данном случае пару тРНК и аминоацил-тРНК-синтетазы ученые позаимствовали из другого вида бактерий, немного изменили их с помощью генной инженерии и подвергли искусственному отбору, чтобы добиться хорошего и специфичного присоединения новой аминокислоты. Ученым удалось показать, что новая аминоацил-тРНК-синтетаза избирательно присоединяет именно L-метокситирозин в том месте, где у обычной бактерии срабатывал бы тот самый замененный стоп-кодон, и вставить новую аминокислоту в несколько важных белков.

Кто-то подумает, что это все лишь красивые игры ученых, не имеющие прямого отношения к нашей повседневной жизни, — и будет не прав. Уже сейчас мы умеем переносить готовые гены из генома одного организма в геном другого, создавать любые последовательности ДНК, менять саму ДНК и даже самые фундаментальные основы жизни — генетический код. Эти технологии в конечном итоге позволят исправить многие несовершенства окружающего нас мира: побороть голод, избавиться от наследственных заболеваний, от которых страдают взрослые и дети, продлить людям жизнь. «Играем ли мы в Бога?» — спросите вы. Не думаю, что мы конкурируем с ним в этих задачах. Во всяком случае, я не вижу, чтобы Бог решал за нас перечисленные проблемы. Вот мы и вынуждены справляться сами.

Глава 14

Темные аллели. Генетическая совместимость, наследственные заболевания, генная терапия, искусственное оплодотворение, ДНК-диагностика

У меня была идея написать отдельную главу под названием «50 оттенков гена» и посвятить ее наиболее животрепещущим достижениям генной терапии. Например, созданию самцов крыс, у которых возникает эрекция, если на их половые органы направить синий свет^[336]. Только представьте потенциал такого подхода к лечению импотенции! Хочешь незабываемую ночь? Не забудь фонарик! Подари подруге лампочку в знак серьезности своих намерений! Упомянутые крысы были созданы в 2015 году учеными из Швейцарии. Перенесенный в клетки эректильной ткани пениса ген был специально сконструирован с использованием современных знаний в области оптогенетики — внедрения генов светочувствительных белков, активность которых регулируется извне с помощью источников света.

Разработка биотехнологий, улучшающих половую функцию человека, ведется, но сюжет фильма «Идиократия» предостерегает меня от того, чтобы делать на этом акцент. В фильме ученые, вместо того чтобы усовершенствовать природу человека (например, сделать его умнее или побороть старение), последовали запросам общества потребления и вложили все усилия в увеличение размера мужского полового члена и объема женской груди. Тем временем в условиях отсутствия естественных хищников и нарастающего прогресса медицины, способной пришить утраченную (в том числе и по глупости) конечность, оказалось, что больше не нужно быть умным, чтобы выжить и оставить потомство. Эволюционное преимущество появилось у людей, не думающих ни о чем, кроме собственного размножения, и не умеющих правильно использовать средства контрацепции.

Так наступила «идиократия» — в обществе получила преимущество

оппортунистическая R-стратегия размножения, противоположная K-стратегии. Первая основана на порождении большого количества потомков, выживание каждого из которых не принципиально для успешного продления рода (берем количеством). Вторая — на высокой вероятности выживания каждого из немногочисленных потомков (берем качеством, в том числе и интеллектом). Обратите внимание, что против улучшения человека методами генной инженерии часто выступают те же самые люди, которым по религиозным и иным мировоззренческим убеждениям не нравятся презервативы и другие средства контрацепции, а также искусственное оплодотворение. Зато их вдохновляет перспектива загробной жизни и медаль за «производство и выращивание» семерых детей.

В детстве я прочитал Библию, и меня очень удивила история про набожного праведника Иова. На него обрушиваются тяжелые испытания, в ходе которых он теряет всех своих сыновей и дочерей, но, несмотря на эту трагедию, остается верен Богу. За это Бог награждает Иова и компенсирует ему нанесенный ущерб — у праведника снова рождается семеро сыновей и три дочери. Все, что произошло с Иовом, — результат спора между Богом и Сатаной на тему бескорыстности веры, а история должна была показывать, что Бог справедлив к тем, кто от него не отрекается в трудную минуту. Однако мне сложно себе представить, чтобы хороший человек считал своих детей заменимыми и ценил их количество, а не личностные качества.

Нетрудно догадаться, что мне ближе K-стратегия. Меньше всего на свете я бы хотел завести ребенка, обреченного на страдания в результате наследственного или иного заболевания, — никакое количество здоровых «запасных» потомков не решит проблему. Поэтому мне кажутся чрезвычайно важными направления современной науки, которые пытаются предотвратить распространение неблагоприятных вариантов генов (аллелей) в популяции и сделать так, чтобы каждый ребенок рождался и рос здоровым.

Генофонд человечества может избавиться от вредных мутаций разными способами. Премия Дарвина ежегодно присуждается лицам, освободившим генофонд от своих генов (умерев или потеряв способность иметь детей) наиболее нелепым способом. Одна из самых знаменитых Дарвиновских премий была дана человеку (в порядке исключения живому и сохранившему репродуктивную функцию) за попытку покончить с жизнью, наглотавшись нитроглицерина, с последующим многократным «ударением себя об стену» с целью вызвать детонацию в желудке. Возможно, именно отсюда пошло столь популярное в интернете выражение

«убей себя об стену»? К счастью, человек почти не пострадал. Но есть и разумные способы улучшения генофонда, не требующие человеческих жертв: исправление ошибок в генах с помощью генной терапии и методы планирования беременности, исключаящие риск серьезных наследственных заболеваний.

Про некоторые влюбленные пары говорят: «вы просто созданы друг для друга». Мне ближе взгляды австралийского музыканта Тима Минчина, который посвятил своей любимой песню с ироничными словами: «если бы у меня не было тебя, наверно, у меня была бы другая». Понятно, что из сотен миллионов потенциальных партнеров или партнерш, живущих на Земле, мы выбираем не самых идеальных. Мы встречаем кого-то, кто нам нравится, а дальше привязываемся (или не привязываемся) к человеку, и уже сама привязанность делает «вторую половину» уникальной.

В 1960 году американский математик Мартин Гарднер сформулировал математическую задачу «о разборчивой невесте». Невеста ищет себе единственного жениха, причем известно число претендентов на эту роль (n). Это не количество всех возможных женихов, а максимальное количество женихов, с которыми можно успеть пообщаться до желаемого момента свадьбы. Например, если на вдумчивое общение с каждым претендентом уходит месяц, а замуж нужно выйти через пять лет, то $n = 60$. Невеста общается с претендентами в случайном порядке и может сказать про каждого претендента, лучше он или хуже, чем любой из предыдущих. После общения принцесса либо раз и навсегда отказывает текущему кандидату в женихи, либо принимает его руку и сердце.

Оказывается, что, если число потенциальных претендентов велико, нужно сначала отказать n/e претендентам (где $e \sim 2,718$ — основание натурального логарифма), а далее выбрать первого, кто будет лучше, чем все предыдущие. В этом случае вероятность того, что выбор падет на самого лучшего жениха, максимальна и примерно равна 37%.

Жизнь сильно отличается от математической модели: претенденты могут возвращаться, не все они надежны, да и наличие нескольких претендентов, «оцениваемых» одновременно, не является чем-то из области фантастики. Проблема возникает и при попытке оценить, какой партнер или партнерша нам больше подходит. И хотя современная наука не ответит за нас на этот вопрос, она может кое-что сказать про генетическую совместимость двух людей — оценить вероятность рождения ребенка с врожденным дефектом.

В качестве примера рассмотрим серповидноклеточную анемию. Это наследственное заболевание вызывается мутацией гена гемоглобина,

который расположен на 11-й хромосоме. Если обе копии гена испорчены, эритроциты принимают аномальную серповидную форму. Серповидные клетки могут закупоривать капилляры, ограничивая поток крови к тканям, что систематически приводит к сильным болевым ощущениям, а в ряде случаев — к повреждению органов. Кроме того, люди с этим недугом чаще страдают от инфекционных заболеваний и имеют повышенный риск инсульта.

Человек, не страдающий серповидноклеточной анемией, сам того не зная, может быть носителем одной испорченной копии гена гемоглобина. Такие люди здоровы, но если двое носителей мутации захотят завести ребенка, то с вероятностью 25% ребенок родится с анемией. Казалось бы, носители испорченного гена имеют сниженные шансы оставить здоровое потомство. Почему же вредная мутация не была устранена из популяции силой естественного отбора?

Оказывается, что «вредность» того или иного генетического варианта нередко зависит от условий, в которых живет его носитель. Иметь два испорченных варианта гена гемоглобина плохо, но одна испорченная копия дает человеку повышенную устойчивость к возбудителю малярии^[337]. В популяции, подверженной малярии, быть единственным человеком с одной нормальной и одной испорченной копией гена гемоглобина выгодно: и анемия детям не грозит (ведь для этого второй родитель тоже должен быть носителем испорченного варианта гена), и от малярийного паразита защищен. Из поколения в поколение мутация будет распространяться в популяции, пока количество людей с таким вариантом гена не станет слишком большим, а риск встретить партнера, являющегося носителем такой же мутации, — слишком высоким. Когда защита от малярии перестанет компенсировать высокий риск анемии у потомства, рост частоты испорченного аллеля гемоглобина остановится. Возникает своеобразное равновесие: там, где малярии не бывает, испорченный аллель встречается редко, а там, где малярия распространена (например, в Африке), он встречается часто, но далеко не у всех.

Сегодня с помощью генетического анализа можно узнать о наличии у человека почти любых распространенных мутаций, ведущих к наследственным заболеваниям. Кроме серповидноклеточной анемии, существуют десятки других болезней разной степени тяжести. Фенилкетонурия приводит к поражению центральной нервной системы и нарушению умственного развития. При муковисцидозе поражаются железы внешней секреции и органы дыхания. При гемофилии даже маленькая ранка может привести к серьезной кровопотере, а ушиб — к значительному

внутреннему кровоизлиянию. Синдром Ретта является причиной тяжелой умственной отсталости. Наследственная мышечная дистрофия ведет к неспособности самостоятельно передвигаться и даже дышать. Список болезней можно продолжать.

Проблемы с наследственными заболеваниями часто возникают при близкородственных браках. В примере с серповидноклеточной анемией носитель испорченного варианта гена не рискует родить ребенка с тяжелым наследственным заболеванием, пока не столкнется с другим носителем той же самой болезни. Вероятность встретить такого человека среди близких родственников намного выше. Рассмотрим муковисцидоз — заболевание, которое встречается в России примерно в одном случае на 10 тысяч новорожденных. Если партнер и партнерша выбраны произвольно, то с вероятностью 0,02 каждый из них окажется носителем, а риск муковисцидоза у их ребенка будет среднестатистическим ($1/10\ 000 = 0,02 \cdot 0,02 \cdot 0,25$). Если партнер является родным братом партнерши, то у каждого из них вероятность оказаться носителем заболевания по-прежнему равна 0,02, но эти вероятности перестают быть независимыми, они оказываются «сцепленными». Стоит нам установить, что партнер — носитель заболевания, вероятность того, что носителем окажется и партнерша, станет 0,5, а не 0,02. Из-за этого у ребенка брата и сестры риск муковисцидоза увеличивается в 25 раз и становится равным 0,0025.

Если сестра родит от брата, у их ребенка есть дополнительные 1,25–10,5% шансов родиться с каким-нибудь наследственным заболеванием, из-за которого он утратит репродуктивную функцию или умрет до достижения совершеннолетия^[338]. Если речь идет не о родных братьях и сестрах, а о двоюродных, то дополнительная вероятность наследственных заболеваний будет в два раза меньше. Возможно, с проблемами близкородственных браков связано распространенное во многих культурах табу на инцест. Похожая логика относится не только к откровенно вредным мутациям, которые могут приводить к серьезным врожденным заболеваниям, но и к мутациям чуть менее вредным, делающим нас слабее, глупее, менее устойчивыми к инфекциям, более предрасположенными к раку и так далее.

Есть и обратный эффект. Селекционеры давно обратили внимание на эффект гетерозиса — повышенной приспособленности гибридов, полученных в результате скрещивания разнородных родителей. При таком скрещивании хромосомы у потомков оказываются максимально разнообразными, присутствуют альтернативные аллели одних и тех же генов, не проявляются вредные рецессивные признаки.

При планировании беременности часто обращают внимание на резу-

фактор. У резус-отрицательных людей, составляющих около 15% населения Европы, нет гена, кодирующего резус-фактор, или этот ген испорчен. Проблема в том, что у резус-отрицательной матери может возникнуть иммунная реакция на резус-положительный плод. Функция резус-фактора все еще является загадкой для современной науки, но мы знаем, что люди прекрасно живут без него. Кажется, что наличие резус-фактора в популяции только вредит резус-отрицательным женщинам и резус-положительным мужчинам. Почему же оба генетических варианта так распространены?

Профессор Пражского университета Ярослав Флегр считает, что здесь, как и в случае с испорченной копией гена гемоглобина, имеется положительный эффект комбинации двух аллелей. Исследования научной группы Флегра говорят о том, что резус-положительные люди лучше защищены от некоторых негативных последствий заражения одноклеточным паразитом, принадлежащим к тому же типу, что и возбудитель малярии, — токсоплазмой (*Toxoplasma gondii*)^[339].

Считается, что токсоплазмой заражено около 30% населения Земли^[340], и известно, что она умеет проникать в мозг млекопитающих, в том числе человека. Возможно, метафора «тараканы в голове» не так уж далека от реальности? Инфицированные токсоплазмой грызуны, манипулируемые этим паразитом, бегут на запах кошачьей мочи, а паразит благодаря этому попадает вместе с закуской внутрь кошки и продолжает свой жизненный цикл. Хотя заражение токсоплазмой чаще всего не вызывает у людей серьезных проблем со здоровьем, считается, что оно повышает риск шизофрении и депрессии, а также может нарушать координацию движений, из-за чего люди чаще попадают в автомобильные аварии^[341]. Кроме того, токсоплазма может вызывать серьезные заболевания при передаче от матери к плоду, поэтому при планировании беременности матерям рекомендуется провериться на этого паразита, а при его наличии проконсультироваться с врачом насчет методов лечения.

Если в вашем роду не было наследственных заболеваний, то генетический тест с большой вероятностью покажет, что носителями опасных аллелей генов вы не являетесь. Не скрою, что испытал радость, узнав по результатам анализа ДНК, что не являюсь носителем известных наследственных заболеваний. Если партнер и партнерша являются носителями одного и того же заболевания (или если мать является носителем наследственного заболевания, сцепленного с X-хромосомой, вроде тяжелой формы гемофилии), они сильно рискуют при попытке

завести ребенка «стандартным путем». Возможно, в будущем станут популярны сайты знакомств, где поиск партнера будет осуществляться с учетом наследственной информации. Но что делать тем парам, которые уже нашли друг друга и оказались «генетически несовместимы»? Не заводить детей или расставаться из-за капризов природы?

На помощь таким парам приходит искусственное оплодотворение. Для этого у партнерши берется несколько яйцеклеток, которые оплодотворяются в пробирке сперматозоидами партнера. Оплодотворенным яйцеклеткам дают время поделиться, пока не будет достигнуто определенное количество клеток в эмбрионе (около восьми). Затем одну клетку из такого эмбриона вынимают и проводят диагностику содержащегося в ней генетического материала (это называется преимплантационная генетическая диагностика). Если сочетаний генетических вариантов, опасных для здоровья, не найдено, оставшийся эмбрион переносят в утробу матери, где он развивается самым обычным способом. Этот подход позволяет исключить не только те наследственные заболевания, которые возникают в результате плохой комбинации генов родителей, но и заболевания в результате каких-то новых мутаций или хромосомных нарушений (например, ведущих к синдрому Дауна). На ранних этапах эмбриогенеза все клетки эмбриона обладают потенциалом дать целый организм, и удаление одной клетки не приводит к каким-либо нарушениям развития.

Число детей, рожденных при помощи методов искусственного оплодотворения, уже перевалило за 4 миллиона — и с ними все в порядке (хотя, конечно, не все такие дети проходили преимплантационную генетическую диагностику). Повышенных рисков каких-либо серьезных отклонений в физическом^[342] или в умственном развитии^[343] «детей из пробирки» ученые пока не нашли. Небольшие отличия, которые наблюдаются между группами детей (вроде отличий в средних значениях кровяного давления или количестве жировой ткани), могут быть связаны с генетическими или иными особенностями их родителей. Люди прибегают к искусственному оплодотворению не потому, что это какая-то модная роскошь, а либо потому, что им не удастся зачать ребенка обычным способом, либо потому, что они являются носителями опасных наследственных заболеваний.

Некоторые врачи считают, что искусственное оплодотворение может негативно сказаться на здоровье матери — увеличить риск рака молочной железы, яичников или слизистой оболочки матки. Прежде всего такое повышение риска может быть связано с использованием гормональных

препаратов, стимулирующих созревание яйцеклеток. Некоторые исследования не подтверждают этих опасений^[344], другие указывают на небольшое увеличение риска (в 1,07-1,71 раза)^[345].

Однако стоит учитывать, что повышенный риск рака обнаружен при сравнении женщин, родивших при помощи искусственного оплодотворения, и женщин, родивших самостоятельно. Эти группы могут существенно отличаться по многим неучтенным факторам, например генетическим, то есть у нас нет хорошей контрольной группы. Кроме того, техники искусственного оплодотворения постоянно совершенствуются, и хотя вопрос о возможности неблагоприятных последствий искусственного оплодотворения для здоровья матери все еще считается открытым, альтернативой является куда более существенный риск рождения больного ребенка или невозможность завести детей. Практическая рекомендация здесь следующая: если у вас есть какие-то из упомянутых оснований прибегнуть к искусственному оплодотворению — не бойтесь этого. Если веских оснований нет — размножайтесь классическим путем.

Еще один подход к планированию беременности заключается в проведении неинвазивной (и поэтому абсолютно безопасной) генетической диагностики плода на самых ранних этапах беременности. Некоторые современные методы чтения ДНК очень чувствительны. С их помощью можно обнаружить мутации в ДНК плода^[346], присутствующей в небольшом количестве в плазме крови матери. В случае обнаружения опасных сочетаний наследственных мутаций у развивающегося организма родители могут решить, хотят ли они произвести на свет больного ребенка, а если дефектов нет — расслабиться и спать спокойно.

Успехи, достигнутые благодаря генетической диагностике, велики. Например, удалось практически полностью побороть опасное нейродегенеративное заболевание — болезнь Тея — Сакса, от которой страдали преимущественно евреи-ашкеназы^[347]. Другой пример — удалось на порядок сократить встречаемость серповидноклеточной анемии на Сардинии^[348]. Но на этом успехи современной генетики не заканчиваются.

Рожденным с наследственными заболеваниями людям может помочь генная терапия. Чаще всего генетическое заболевание связано с тем, что в клетках человека не работает какой-то важный ген. Причем, как правило, это критично даже не для всех клеток человека, а только для их определенного типа. Например, фактор свертывания крови IX человека, нарушение производства которого приводит к гемофилии, вырабатывается в печени, а потом выбрасывается в кровь. Значит, при наличии упомянутого

дефекта достаточно исправить геном клеток печени или хотя бы части из них. Не обязательно вмешиваться в работу каждой клетки.

До появления генной терапии гемофилию пытались лечить симптоматически — с помощью фактора IX из генетически модифицированных клеток хомяка. Клинические испытания показали, что полученный «рекомбинантный» белок ничем не уступает обычному человеческому фактору IX, и он нашел широкое применение в медицине^[349]. В клетках бактерий синтезировать правильный белок не получалось: фактор IX подвергается многочисленным модификациям внутри клеток человека и других млекопитающих при своем «созревании», а у бактерий этих модификаций не происходит. К сожалению, из-за сложности технологии получения лекарства, инъекции концентрата фактора IX стоят довольно дорого. К тому же они дают лишь краткосрочный эффект (на несколько дней), плюс возможны побочные эффекты, связанные с резким увеличением количества фактора IX в крови после укола, и делать такие уколы приходится регулярно. Было бы очень удобно, если бы пациент мог решить проблему раз и навсегда — вылечить болезнь одной инъекцией.

При генной терапии гемофилии генетически измененные вирусы, лишенные способности вызывать инфекцию, доставляют работающую копию гена фактора свертывания крови IX в клетки печени человека. Вирус для доставки генов выбирают не случайно. Это должен быть такой вирус, который избирательно проникает в клетки определенного типа. Специфичность проникновения обусловлена тем, что вирус распознает особые белки, встречающиеся только на поверхности определенных типов клеток. Так, к примеру, ВИЧ направленно поражает клетки иммунной системы, а вирус гепатита — как раз устремляется в печень. У безобидных ГМ вирусов, используемых для генной терапии, возможности аналогичные. В итоге клетки печени человека начинают производить недостающий белок самостоятельно.

Для генной терапии гемофилии подошел аденовирус AAV8, проникающий специфически в клетки печени^[350]. В 2014 году были обнародованы результаты клинических испытаний, в ходе которых генная терапия улучшила состояние десяти пациентов с тяжелой формой гемофилии^[351]. После одной-единственной инъекции пациенты продолжали производить IX фактор свертывания крови самостоятельно на протяжении более трех лет. Количество производимого IX фактора зависело от количества вируса, назначенного пациентам. В группе,

получившей максимальную дозу лекарства, оно достигало 5% от нормы. Этого недостаточно, чтобы считать пациентов здоровыми, но достаточно для существенного снижения частоты кровотечений и уменьшения расходов на лекарства.

В сентябре 1971 года родился мальчик Дэвид Веттер с тяжелым синдромом врожденного иммунодефицита, связанного с мутацией в одном из генов, расположенных на X-хромосоме. Обычно такие дети погибают из-за инфекций в течение первого года жизни. Дэвиду удалось прожить значительно дольше благодаря тому, что он постоянно находился в стерильном помещении. Пищу, которую он ел, игрушки, в которые он играл, — все стерилизовали, перед тем как предложить ребенку. Для того чтобы мальчик мог выходить на улицу, ему сделали специальный скафандр.

Несмотря на то что на уход за Дэвидом в сумме ушло более миллиона долларов, а его родителей консультировали ведущие специалисты, никто так и не придумал, как вылечить врожденное заболевание. Единственное, что пришло в голову врачам, — сделать пересадку костного мозга от сестры мальчика. Была надежда, что здоровые клетки костного мозга произведут иммунные клетки и восстановят функционирование иммунной системы ребенка. К сожалению, вместе с костным мозгом мальчику пересадили вирус Эпштейна — Барр. От этой распространенной и относительно безобидной для обычного человека инфекции мальчик погиб, так и не успев сформировать полноценную иммунную систему.

Сегодня заболевание Веттера успешно лечится с помощью генной терапии. Исследователи под руководством профессора Алена Фишера сначала провели испытания на мышах, а потом на людях, используя следующий подход: из костного мозга пациента берутся предшественники иммунных клеток, а затем с помощью вируса в эти клетки привносится исправная копия необходимого гена. После этого генетически модифицированные клетки возвращаются больному.

В 2000 году в журнале *Science*^[352] были опубликованы первые положительные результаты клинических испытаний на людях: генная терапия восстановила иммунную функцию нескольких пациентов. К сожалению, позже оказалось, что лечение давало серьезный побочный эффект. Использованный вирус (а это был ретровирус) может встраиваться в нежелательные участки генома и активировать работу генов, заставляющих клетки делиться, тем самым вызывая рак.

После обнаружения этой проблемы вирус отправили на доработку и устранили из него участок, который при встраивании в геном мог повысить активность работы соседствующих с местом вставки генов. В 2014 году в

журнале *The New England Journal of Medicine* вышла статья о результатах применения нового вируса^[353]. За пациентами, проходившими курс генной терапии, наблюдали от 16 до 43 месяцев: случаев рака зафиксировано не было. Это можно было бы объяснить простым везением, если бы не один важный факт. Было обнаружено, что раньше вставка вируса вблизи некоторых генов, участвующих в развитии рака, приводила к ускоренному делению клеток. Это и являлось предпосылкой для возникновения опухолей. У пациентов, которых лечили новым вирусом, такого эффекта не наблюдалось.

Здесь самое время рассказать сказку о «спящей красавице». Так называли участок ДНК, обнаруженный в геномах некоторых рыб, — особый транспозон, «скачущую» последовательность ДНК. Полноценные транспозоны кодируют белок (транспозазу), способный вырезать транспозон и копировать его в другие участки генома клетки. «Спящая красавица» в прямом смысле «спала»: из-за накопленных мутаций транспозаза перестала работать: вырезание и копирование транспозона прекратилось. Проанализировав последовательности транспозона из разных видов рыб, ученые смогли реконструировать эволюционную историю этого участка ДНК и предположить, как выглядела функциональная предковая последовательность^[354]. После исправления всех накопленных мутаций с помощью генной инженерии «спящую красавицу» удалось пробудить. Транспозон встроили в геномы клеток рыб, мышей и даже изолированных клеток человека.

Там «спящая красавица» начала радостно «скакать» с хромосомы на хромосому, вызывая мутации.

«Зачем ученым воскрешать спящий транспозон?» — спросите вы. Представьте, что в результате очередного скачка «спящей красавицы» клетка начнет активно делиться. Молекулярные генетики могут прочесть последовательность ДНК рядом с местом вставки транспозона и понять, какой ген был затронут (ведь похожих на этот транспозон последовательностей ДНК в клетках млекопитающих нет). Место в геноме, где мы обнаружим «спящую красавицу», с высокой вероятностью окажется окрестностью гена, участвующего в регуляции клеточного деления. Этот подход позволил обнаружить массу генов, связанных с развитием рака^[355], но может быть использован и для изучения других функций генов.

Примером применения «спящей красавицы» является все та же генная терапия^[356]. Терапевтический ген можно обрести последовательностями ДНК, которые узнаются транспозазой, а полученную конструкцию вместе с

геном транспозазы (лишенным обрамляющих последовательностей) поместить внутрь плазмиды. В клетке синтезируется транспозаза, которая перенесет терапевтический ген в геномную ДНК. Поскольку ген транспозазы при этом не перенесется, вставка не будет скакать в потомках полученных клеток, а значит, можно будет избежать лишних мутаций.

Генная терапия позволяет лечить не только наследственные заболевания, но и некоторые формы рака^[357]. Здесь есть много разных подходов, один из которых технически очень похож на описанный выше метод лечения врожденного иммунодефицита. Раковые клетки — это измененные клетки, часто отличающиеся от обычных некоторыми молекулами на своей поверхности. Поэтому иммунная система в принципе могла бы распознать клетки опухоли и уничтожить их, однако иногда у клеток иммунной системы не находится правильного рецептора. В этом случае иммунного ответа на раковые клетки не возникает, и опухоль продолжает расти.

К счастью, можно найти гены, кодирующие рецепторы, специфически распознающие некоторые разновидности опухолей. У пациента можно взять его собственные клетки иммунной системы, внести в их геном ген недостающего рецептора с помощью вируса и тем самым обучить их бороться с опухолью. Затем клетки возвращаются обратно пациенту. Принципиальная возможность такой терапии была показана еще в 1999 году, когда были созданы генетически модифицированные лимфоциты, разрушающие отдельные клетки меланомы^[358]. Несколько лет спустя эффективность этого подхода была подтверждена исследованиями на животных. При этом удавалось бороться не только с некоторыми опухолями, но и с вирусами, к которым тоже можно подбирать подходящие рецепторы.

Одно из преимуществ описанного метода лечения рака — его безопасность, особенно если сравнивать с химиотерапией или радиотерапией. В современных лабораториях можно создавать и тестировать разновидности рецепторов, не встречающихся в природе, обладающих исключительной избирательностью в том, с какими клетками им взаимодействовать. А значит, можно изобрести оружие против рака очень высокой точности. Еще одно преимущество — снижение вероятности повторного появления опухоли, ведь клетки иммунной системы никуда не денутся. Наоборот, в процессе борьбы с опухолью они размножатся и будут готовы отразить новую атаку в будущем. К тому же такие клетки способны уничтожать даже некоторых предшественников

раковых клеток, которые могли остаться незамеченными и привести к повторному возникновению заболевания.

Ярким доказательством эффективности данной биотехнологии являются результаты клинических испытаний, опубликованные в 2013 году в журнале *Science*. С помощью генетически модифицированных клеток иммунной системы удалось вылечить пятерых пациентов с тяжелой формой лейкемии, которая не поддавалась лечению стандартными методами^[17]. У всех безнадежных пациентов была достигнута ремиссия. Сейчас лечение рака с помощью этого метода продолжается в рамках клинических исследований, но я думаю, что скоро он вытеснит другие методы и станет доступен повсеместно.

Первый доведенный до практического применения способ лечения рака, основанный на генной терапии, был чуть менее впечатляющим. Лекарство гендицин, разработанное китайской биотехнологической компанией *Shenzhen SiBiono GeneTech*, представляет собой безопасный аденовирус, способный доставить в клетки пациента противоопухолевый ген p53, который часто испорчен в раковых клетках. При нормальном функционировании p53 заставляет потенциальные раковые клетки «кончать жизнь самоубийством»^[359]. Поэтому и возникла идея, что, восстановив функции гена p53 в раковых клетках, можно избирательно прекратить их существование. Хотя в клинических испытаниях подхода были достигнуты определенные успехи^[360], остаются некоторые нерешенные проблемы. Например, непонятно, как сделать так, чтобы вирус успешно поразил все раковые клетки? Если мы убьем только часть раковой опухоли, это не решит проблему, а лишь отсрочит развитие болезни.

Перейдем к следующему примеру генной терапии. Одно из самых распространенных генетических заболеваний — дальтонизм, при котором люди не различают некоторые цвета, чаще всего красный и зеленый. Светочувствительной частью человеческого глаза является сетчатка, содержащая несколько миллионов колбочек и более ста миллионов палочек — клеток, реагирующих на свет. Палочки содержат белок родопсин — зрительный пигмент, отвечающий за сумеречное зрение, чувствительный к свету низкой интенсивности. Колбочки бывают трех типов с разными светочувствительными пигментами — фотопсинами, отвечающими за восприятие красного, зеленого и синего цвета в условиях более яркого освещения. Когда свет определенной длины волны попадает на зрительный пигмент, запускается каскад химических реакций, приводящий к тому, что светочувствительные клетки передают сигнал особым нечувствительным к

свету клеткам сетчатки, а те передают сигнал дальше в мозг.

Красный и зеленый фотопсины расположены на X-хромосоме. У мужчин X-хромосома одна. Если на этой хромосоме ген одного из фотопсинов мутировал и один из двух белков не работает, то мужчина не сможет различать красный и зеленый цвета. У женщин X-хромосомы две, поэтому у них есть запасная копия обоих генов, и они значительно реже страдают дальтонизмом.

Многие птицы, рептилии и рыбы — тетрахроматы, то есть имеют четыре типа колбочек с разными пигментами (синим, зеленым, красным и ультрафиолетовым). Большинство млекопитающих — дихроматы. Люди и некоторые родственные нам приматы — трихроматы. Оказывается, наши древние предки утратили два типа зрительных пигментов (синий и зеленый), а ультрафиолетовый пигмент в результате накопленных мутаций стал новым синим (на самом деле мы все еще могли бы видеть ультрафиолет, если бы не хрусталик глаза, непроницаемый для такого света). Потом наши более современные предки приобрели один дополнительный зрительный пигмент (новый зеленый)^{[361][362]}. Вот такая непростая эволюция!

Как возник наш зеленый зрительный пигмент? У наших сравнительно недавних предков произошло удвоение (дупликация) гена красного зрительного пигмента. Вместо одного гена появилось два. Когда происходит такое мутационное событие, у естественного отбора возникает замечательная возможность «поэкспериментировать» — гены начинают меняться быстрее обычного. Если раньше мутация, меняющая спектр поглощения красного зрительного пигмента, могла привести к нарушению зрения, то теперь, пока есть запасная копия гена, вторая может свободно мутировать. Если в ходе этого процесса организм научится различать больше цветов (и это будет полезно), мутации зафиксированы естественным отбором. Механизм эволюции путем дупликации генов достаточно распространен^[363]. В случае с красным зрительным пигментом было экспериментально показано, что достаточно заменить в нем всего три аминокислоты, чтобы сделать его зеленым^[364].

Нередко шутят, что мужчина различает мало цветов — красный, оранжевый, желтый, зеленый, голубой, синий, фиолетовый, а женщины — куда больше: алый, кармин, гвоздика, пурпурный, тыквенный, персиковый, банановый, лимонный и так далее. Не исключено, что в такой шутке есть доля правды, имеющей молекулярно-генетические основания. Как мы уже установили, некоторые мутации в зрительных пигментах не нарушают их

работу, но слегка меняют спектр их светочувствительности. Например, в европейской популяции есть два распространенных варианта красного зрительного пигмента. Примерно 60% вариантов генов красного пигмента имеют аминокислоту серин на 180-й позиции белка, а 40% — аланин, причем аланиновый вариант пигмента работает в чуть «более красном» (более длинноволновом) диапазоне^[365]. У мужчины всегда будет либо один, либо другой вариант красного пигмента, а у женщины могут присутствовать оба. Есть основания полагать, что в редких случаях женщины с таким повышенным разнообразием зрительных пигментов могут различать больше оттенков^[366].

В 2009 году в журнале *Nature* были опубликованы результаты экспериментов по улучшению цветного зрения у обезьян саймири^[367]. Дело в том, что у этих обезьян самки бывают трихроматами, а самцы почти всегда дальтоники. Двое самцов были обучены проходить тесты на умение различать цвета, но красный и зеленый цвета они различать так и не научились из-за врожденных особенностей зрения. В сетчатку обезьян ввели аденовирус, содержащий человеческий ген «красного» светочувствительного белка. Утверждается, что спустя 20 месяцев после терапии обезьянки не только расширили свой диапазон светочувствительности, но и приспособились к новым зрительным сигналам и стали трихроматами! Возможно, что и людям когда-нибудь удастся добавить еще один зрительный пигмент, чтобы мы различали больше оттенков и цветов. Например, можно попробовать подарить мужчинам альтернативный красный пигмент, чтобы они наконец научились отличать кармин, темно-бордовый, бургунди, сангрию и фалунский красный.

К сожалению, на данный момент клинические испытания по лечению дальтонизма не ведутся, а значит, еще рано говорить и о создании людей-тетрахроматов. Зато достигнут определенный прогресс в лечении ряда серьезных нарушений зрения, например амавроза Лебера. Это наследственное заболевание, при котором из-за дефектного гена погибают светочувствительные клетки сетчатки. Для того чтобы предотвратить прогрессирующую слепоту, пациентам вводят вирус, содержащий работающую копию гена, прямо в глаз, и это исправляет дефект^[368]. Но что делать, если колбочки и палочки уже разрушены и восстановлению не подлежат?

Даже в этой ситуации остается надежда на частичное излечение.

У зеленых водорослей хламидомонад есть особый белок,

называющийся каналородопсин. Обычные светочувствительные белки животных при активации светом запускают сложные каскады химических реакций. Каналородопсины действуют иначе — это особые каналы, расположенные в мембране клетки. На синем свету канал открывается и пропускает внутрь клетки ионы натрия. Эти ионы заряжены положительно и способны изменять потенциал клетки. Если бы речь шла не о клетке водоросли, а о нервной клетке, это бы привело к возникновению электрического сигнала и ее активации. Особые нейроны — ганглиозные клетки, расположенные в сетчатке, собирают сигналы от колбочек и палочек и передают их дальше в мозг. Оказалось, что если взять слепую крысу и ввести ей ген каналородопсина в ганглиозные клетки, то крыса обретает рудиментарное зрение^[369]. Она начинает видеть не колбочками и палочками, а прямо ганглиозными клетками. Что именно ощущает при этом крыса, мы, конечно, не знаем, но она начинает успешно обходить препятствия.

Технология, позволяющая активировать нервные клетки светом, нашла применение в исследованиях нервной системы. Если встроить ген каналородопсина в нейроны мозга, то, воздействуя на отдельные нейроны светом, удастся исследовать, к чему приводит их активация и как это влияет на поведение животных. Один из самых интересных экспериментов в этой области был опубликован в 2013 году в журнале *Science* исследовательской группой Сусуму Тонегавы. В ходе эксперимента ученые продемонстрировали, что с помощью света можно направленно изменять память мышей!^[370]

С помощью генетических манипуляций Тонегавы и его коллеги создали особых мышей, в активных нервных клетках которых синтезировался каналородопсин. Однако мышей постоянно кормили особым лекарством, подавляющим синтез каналородопсина, поэтому до начала эксперимента все нервные клетки мышей работали как обычно. Таких мышей сажали в одну из двух специальных комнат (условно: синяя или красная) и переставали давать им лекарство. Как следствие, активные нервные клетки начинали производить светочувствительный белок. Так ученым удалось избирательно пометить нервные клетки мыши, активно работающие во время нахождения в комнате. Потом мышей выпускали из комнат и с помощью вживленного в череп свето-волокна освещали область мозга, которая, как считается, отвечает за узнавание места. Одновременно с этим мышей били током.

Под действием света нервные клетки, которые были активны во время

нахождения в синей или красной комнате, активировались снова — ведь именно в них успел выработаться светочувствительный белок! По мнению авторов эксперимента, это могло привести к тому, что мыши снова ощущали себя в одной из этих комнат. В итоге у животных возникала связь между ударом тока и ощущением нахождения в синей или красной комнате. К удивлению многих, эксперимент сработал: мыши начинали бояться комнаты, в которой их никогда током не били (другая комната выступала контролем). То есть ученым удалось создать у мышей ложное воспоминание. Данное исследование напоминает нам, что память — это не свойство «вечной души», а вполне материальная вещь, подверженная физическим и химическим факторам, и что ею можно управлять на уровне отдельных нервных клеток.

Каналородопсин находит все больше разнообразных применений, в том числе и в генной терапии. Я уже упоминал возможность оптической регуляции эрекции у грызунов, но давайте рассмотрим еще один пример. Недавно в журнале *Nature Communications* вышла статья о возможности лечения нервного паралича гортани. Ученые внебрили ген каналородопсина в клетки мускулатуры гортани мышей, после чего с помощью света удалось регулировать сокращения этой мускулатуры^[371]. Из-за нервного паралича голосовых связок у людей возникают затруднения дыхания, так как голосовые связки могут перегораживать путь воздуха в трахею. В критических случаях пациенту приходится идти либо на хирургическое удаление голосовых связок, либо на трахеотомию, либо на электрическую стимуляцию мышц гортани, однако у всех этих подходов имеются очевидные побочные эффекты.

Выше мы обсуждали генетически обусловленную устойчивость к малярийному плазмодию и токсоплазме. Еще лучше изучена устойчивость людей к ВИЧ в результате мутации гена рецептора хемокинов CCR5. Хемокины — это сигнальные молекулы, которые выделяют одни клетки, чтобы привлечь к себе другие (у которых есть рецепторы хемокинов). Например, если где-то начинается инфекция, с помощью хемокинов привлекаются клетки иммунной системы. CCR5 — это белок, расположенный на поверхности иммунных клеток, необходимый для распознавания некоторых таких химических сигналов.

Как известно, ВИЧ инфицирует иммунные клетки человека. Перед проникновением в иммунную клетку он должен ее опознать, связавшись с определенными белками на ее поверхности, а CCR5 — как раз один из таких белков. Если в гене CCR5 присутствует относительно распространенная мутация, которая называется CCR5-дельта-32 (32

нуклеотида вырезаны из гена), то ВИЧ не может связаться с рецептором, и ему сложно проникнуть в клетку. Иммунные клетки с такой мутацией функционируют хуже, но защищены от ВИЧ, особенно если у человека испорчены обе копии гена^{[372][373]}.

В 2009 году в журнале *New England Journal of Medicine* вышла статья о том, что удалось вылечить пациента, болевшего сразу двумя смертельными заболеваниями — ВИЧ и лейкемией^[374]. Для лечения лейкемии можно использовать химиотерапию, при которой избирательно погибают активно делящиеся клетки. Прежде всего речь идет о раковых клетках, но, к сожалению, вместе с ними погибают многие стволовые клетки костного мозга, дающие начало клеткам крови. Поэтому после агрессивной химиотерапии пациенту делают пересадку костного мозга от донора. В данном случае донором костного мозга специально выбрали носителя той самой мутации CCR5-дельта-32 на обеих хромосомах. Несколько лет спустя после многочисленных тестов было объявлено, что пациент вылечился и от лейкемии, и от ВИЧ: его новые иммунные клетки оказались устойчивы к вирусу^[375]. К сожалению, такая терапия с пересадкой костного мозга очень опасна для здоровья (риск смертельного исхода исчисляется десятками процентов), поэтому едва ли она может стать распространенным медицинским подходом. Но на основе описанной устойчивости разработаны как лекарственные препараты, мешающие ВИЧ связаться с CCR5, так и генная терапия ВИЧ, которая сейчас проходит клинические испытания.

Суть генной терапии ВИЧ проста — у человека берутся его собственные иммунные клетки. В них с помощью генной инженерии вносятся мутации в гене CCR5, нарушающие его функцию, после чего клетки возвращаются пациенту. Немного рано говорить об эффективности данной терапии, но исследователи отмечают, что она приводит к значительному снижению числа частиц ВИЧ у большинства пациентов^[376]. Кстати, один из способов направленного внесения мутаций в ген CCR5 иммунных клеток — доставка с помощью аденовирусов белка *Casy* и направляющей РНК. Этот метод генной инженерии мы подробно обсуждали в предыдущей главе.

Другой генно-инженерный подход к борьбе с ВИЧ тоже основан на использовании белка *Casy*. Идея заключается в том, чтобы создать у клеток человека настоящий бактериальный иммунитет. С ВИЧ сложно бороться, так как он, будучи ретровирусом, встраивает свой геном в хромосомы человеческих клеток. В 2013 году группа японских ученых показала, что с

помощью CRISPR/Cas9-системы можно вырезать ВИЧ, встроенный в геном клеток человека^[377]. Опыты проводились не на пациентах, а на отдельных клетках, но скоро могут начаться клинические испытания и на людях, и, вполне вероятно, лекарство от ВИЧ наконец будет найдено. Отдельно стоит отметить, что недавно ученые научились использовать Cas9, чтобы разрезать не только ДНК, но и РНК^[378]. Это открывает новые (и более безопасные) терапевтические возможности для направленной борьбы с вирусами.

Врожденная мышечная дистрофия — еще одно наследственное заболевание, которое пытаются лечить с помощью генной терапии^[379]. К сожалению, в данном случае эффективного лекарства пока не найдено. Тем не менее ученым удалось создать генетически модифицированных мышей, обладающих существенно увеличенной мышечной массой и физической выносливостью, почти как герой мультфильма «Супермышь» (*Mighty Mouse*)^[380]. Можно ожидать, что в будущем мы сможем не только научиться лечить мышечную дистрофию, но и делать людей сильнее и выносливее.

Пока что генная терапия находится еще в самом начале своего развития, но в скором времени у нас будет арсенал безопасных вирусов, нацеленных на все ткани и органы человека, технологии дешевого производства этих вирусов и надежные генетические конструкции для исправления любых наследственных заболеваний. В компьютерной игре «Биошок» были «плазмиды», которые персонаж мог вколоть себе в кровь, чтобы приобрести сверхспособности. Ничего сверхъестественного генная терапия не обещает, но с ее помощью возможно усовершенствовать многие физиологические функции человека. Сделать мышцы крепче, поправить зрение, избавиться от лишнего веса, улучшить метаболизм и даже продлить молодость — все это легко представить в не столь отдаленном будущем.

Глава 15

Непорочное зачатие. Клонирование, химеры, гуманизация животных

Пятого июля 1996 года родилась самая известная в мире овечка — Долли. Она была «зачата» непорочно, то есть не в результате слияния яйцеклетки и сперматозоида, как это происходит у млекопитающих при половом процессе, а в результате переноса ядра из клетки молочной железы в неоплодотворенную яйцеклетку овцы. Собственное ядро из яйцеклетки было предварительно вынуто. Рождение Долли стало поводом для многочисленных научных, этических и религиозных дискуссий о возможности последующего клонирования человека и допустимости внедрения такой технологии в практику.

В природе клоны или генетически идентичные организмы встречаются повсеместно. Они возникают при делении одноклеточных организмов, при почковании гидры или дрожжей, при вегетативном размножении растений. Существуют группы животных, которые умеют в определенных условиях откладывать яйца, не требующие оплодотворения. В ряде случаев из этих яиц вылупляются клоны родительской особи, а называется этот процесс партеногенезом, бесполом размножением. Один из наиболее известных видов животных с партеногенезом — комодские вараны (хотя в их случае при партеногенезе образуются скорее «полуклоны», организмы, несущие половину наследственной информации матери).

Партеногенез позволяет этим животным осваивать новые экологические ниши, новые острова. Попав на остров и оказавшись без самцов, самка варана может самостоятельно отложить партеногенетические яйца. Эти яйца развиваются без оплодотворения, и из них вылупляются самцы^[381]. Скрещиваясь с собственными потомками, одна-единственная самка сможет воссоздать популяцию варанов, производя на свет уже и самок, и самцов из оплодотворенных яиц. Но все-таки вараны предпочитают размножаться половым путем, ведь так поддерживается более высокое генетическое разнообразие в популяции.

Довольно интересное чередование бесполого и полового размножения встречается у тли. Из перезимовавших яиц этих насекомых весной вылупляются только самки, которые размножаются исключительно

партеногенезом. Полученные таким образом потомки тли отличаются от родителей только размерами. На этом этапе жизненного цикла у тли практикуется живорождение, почти как у млекопитающих^[382]. Осенью, когда холодает, тля начинает все тем же бесполом образом производить сексуально активных самок, а также самцов. После скрещивания с самцами самки откладывают яйца, приспособленные к тому, чтобы пережить зиму. В теплых краях, где зимовать не приходится, некоторые виды тли могут непрерывно размножаться клонированием самих себя на протяжении многих лет.

В одной из серий «Доктора Хауса» к главному герою на прием приходит девушка с жалобой на головную боль. Хаус устанавливает, что девушка беременна, и удивляется, как же она не обратила внимания на очевидные симптомы — например, на отсутствие месячных. Девушка уверяет, что она и ее жених девственники. Никакого секса до свадьбы, как требует религия! Хаус понимает, что девушка изменила своему жениху, но решает не сдавать ее, а подшутить над женихом. Он подтасовывает результаты генетического теста на отцовство, чтобы выглядело так, будто вся ДНК плода — материнская, и убеждает жениха, что они имеют дело с непорочным зачатием. Ну как, вы же верите в чудеса? Вот оно — чудо! Правда ли жених поверил в эту историю или сделал вид, чтобы избежать ссоры с девушкой, которую он, несмотря ни на что, любил и хотел взять в жены, — на этот вопрос однозначного ответа фильм не дает.

Хотя у людей, в отличие от варанов, тли и улиток, партеногенеза не бывает, важное культурное упоминание бесполого размножения мы встречаем в Священном Писании. Например, в Евангелии от Матфея. «Рождество Иисуса Христа было так: по обручении Матери Его Марии с Иосифом, прежде нежели сочetaлись они, оказалось, что Она имеет во чреве от Духа Святаго. Иосиф же муж Ее, будучи праведен и не желая огласить Ее, хотел тайно отпустить Ее. Но когда он помыслил это, — се, Ангел Господень явился ему во сне и сказал: Иосиф, сын Давидов! не бойся принять Марию, жену твою, ибо родившееся в Ней есть от Духа Святаго».

При некотором сходстве с предыдущей историей можно акцентировать внимание на еще одной проблеме описанной истории партеногенеза: речь идет о рождении мальчика. История о партеногенезе, при котором родилась девочка, была бы чуть более правдоподобной. Понять это нам помогут вараны, чей механизм партеногенеза довольно хорошо изучен. У варанов самки имеют две разные половые хромосомы — ZW, а самцы две одинаковые — ZZ. Когда у самки варана образуются половые клетки, в них попадает лишь одна из двух половых хромосом — либо Z, либо W. При

партеногенезе у варанов происходит удвоение генетического материала, и получаются ZZ клетки, из которых вырастают самцы, а также WW клетки, которые не могут развиваться в жизнеспособный организм. Именно поэтому при партеногенезе у варанов получаются только самцы. У людей все наоборот. Мужчины имеют две разные половые хромосомы — XY а женщины — две одинаковые, XX. Если у зародыша нет ни одной X-хромосомы, он просто не сможет развиваться. Даже если бы у людей был партеногенез, рождаться могли бы только девочки: Y-хромосоме в женском организме взяться неоткуда. Экзотичную альтернативную версию непорочного зачатия, описанную в «Гавриилиаде» Александра Пушкина, оставим за пределами этой книги.

Намного более правдоподобное описание клонирования присутствует в книге Бытия: «И создал Господь Бог из ребра, взятого у человека, жену, и привел ее к человеку». Очевидно, что это клонирование с использованием ядра остеобласта — клетки костной ткани. Создание женщины — клон мужчины теоретически возможно. У мужчины есть одна X-хромосома, которую достаточно удвоить, а Y-хромосому убрать, чтобы получить стандартный женский набор хромосом. Не исключено, что в будущем, когда мы в полной мере освоим технологию клонирования, мужчины, интересующиеся вопросом «каким бы я был, родись я девочкой?», смогут получить исчерпывающий ответ. А вот создать мужчину из ребра женщины так легко не получится.

Увы, единственная книга, в которой описан упомянутый процесс клонирования человека с использованием клеток из ребра, не содержит ссылок на источники, а коллектив авторов не указан. В ней нет подробного описания экспериментов или воспроизводимой методологии по созданию клон. Есть только упоминание, что ряд особей, полученных в результате неудачных экспериментов над людьми, позднее были утоплены вместе с кучей подопытных животных. Едва ли такое обращение с людьми и животными получило бы одобрение этического комитета в приличном университете.

Наличие описания клонирования в Священном Писании плохо согласуется с распространенной негативной оценкой этой процедуры со стороны представителей ряда крупных религиозных организаций. «Клонирование человека — аморальный, безумный акт, ведущий к разрушению человеческой личности, бросающий вызов своему Создателю», — говорил ныне покойный патриарх Алексий II. «Каково человеку будет жить, зная, что он всего лишь чья-то копия?» — задает вопрос протоиерей Всеволод Чаплин, другой представитель Русской

православной церкви.

Ответ на этот вопрос можно получить, спросив любого однояйцового близнеца. Однояйцовые близнецы, как следует из названия, возникают в результате деления одной-единственной оплодотворенной яйцеклетки на два независимых и генетически идентичных зародыша, то есть являются клонами. Этот факт представляет серьезный теологический вопрос для религиозных противников аборт. Если душа возникает в момент зачатия, как настаивают эти люди, то означает ли это, что у однояйцовых близнецов одна душа на двоих или по половине души? Или душа все-таки возникает на более поздних этапах эмбрионального развития? Если так, то сколько раз должна поделиться клетка, чтобы у плода появилась душа? Два раза или четыре? Мы знаем, что даже если клетка поделилась несколько раз, если клеток стало восемь, каждая из них может дать полноценного человека. Благодаря клонированию мы понимаем, что можно сделать полноценного человека даже не из эмбриональной клетки, а практически из любой из миллиардов клеток взрослого человека. Означает ли это, что жизнь каждой клетки священна?

Тем не менее неплохо представлять, насколько клоны будут похожи друг на друга. Нередко клонирование людей воображают как некий мистический процесс, в ходе которого человек заходит в некую комнату, а потом оттуда выходят два человека, идентичные оригиналу. Причем с одинаковой памятью, а может, даже в одинаковых костюмах. Сюжеты голливудских фильмов, наподобие картины «Шестой день», имеют крайне мало отношения к реальности. Во-первых, клон человека будет развиваться положенные ему девять месяцев. Это должно происходить либо в утробе суррогатной матери, либо в искусственной утробе, над созданием которой активно работают ученые^[383].

Родится клон самым обычным маленьким ребенком. Он не будет обладать памятью или какими-либо навыками своего генетического родителя — эта информация передается прежде всего через нашу культуру, а не через гены. Клон Гитлера вовсе не обязательно станет новым диктатором. Он может вырасти добрым и мирным юношей, дарить прохожим цветы, заниматься спортом и играть на гитаре. Впрочем, некоторые черты личности от генов зависят, и в этом смысле клоны по поведению будут похожи друг на друга больше, чем в среднем похожи два обычных, неодояйцовых близнеца или два неродных человека. Но идентичными все же не будут.

Исследования на близнецах показывают, что такие черты личности, как интеллект, в сопоставимой степени зависят как от генетических

факторов, так и от воспитания^{[384][385]}. Это значит, что клоны могут и в плане умственных способностей заметно отличаться друг от друга, но опять-таки будут похожи больше, чем случайно взятые люди. Даже отпечатки пальцев клона не будут совпадать с оригиналом. Эти узоры очень сильно зависят от факторов эмбрионального развития^[386], которые, в свою очередь, могут отличаться даже у однояйцовых близнецов.

По сходным причинам не совпадать может и сексуальная ориентация клонов. В формировании нервной системы и становлении ориентации важную роль играет уровень половых гормонов в крови у развивающегося плода, а он может зависеть от условий протекания беременности^[387]. Хотя, конечно, генетические факторы тоже имеют определенное значение. Например, ученые научились менять сексуальную ориентацию мышей с помощью генной инженерии. Оказалось, что есть гены, участвующие в работе нервной системы, без которых самцы мышей утрачивают избирательность в выборе сексуальных партнеров, и гены, без которых самки предпочитают других самок^[388].

Глядя на однояйцовых близнецов, мы можем сказать, что никаких серьезных проблем у людей, имеющих идентичные внешность, возраст и даже одинаковые условия воспитания, не возникает. Если бы речь шла о создании клона взрослого человека, то с личностной идентичностью у него было бы еще меньше проблем: клон будет расти в совершенно другое время, в совершенно других условиях. Как минимум в условиях победы научно-технического прогресса над общественными предрассудками о недопустимости клонирования человека. Личность клона, несомненно, будет отличаться от личности исходного человека, чей генетический материал был позаимствован.

Следует различать репродуктивное и терапевтическое клонирование. Терапевтическое клонирование осуществляется с целью получения стволовых клеток, из которых можно было бы выращивать органы или ткани для лечения различных заболеваний, но о нем мы поговорим чуть позже, в главе 16. Пока что мы рассмотрим репродуктивное клонирование, которое дает возможность продления рода бесплодным людям, а также людям, не желающим участвовать в гетеросексуальном половом размножении. Можно придумать массу других применений этой технологии, в том числе и фантастических. Например, клонировать выдающихся людей, великих ученых, музыкантов, писателей, которые внесли большой вклад в развитие нашей культуры. Может быть, клоны не только позволят сохранить память об этих людях, но и воссоздать ту

уникальную комбинацию генетических вариантов, которая помогла оригиналам стать такими особенными и талантливыми.

Люди, которых мы хотим клонировать, не обязаны быть живыми. В фильме «Пятый элемент» совершенную девушку Лилу клонируют из единственной клетки, которая пережила взрыв космического корабля. Теоретически это возможно. Единственное, что такая процедура не поможет восстановить память или личность клонированного человека, как показано в фильме (впрочем, Лилу и не была простым человеком). Любопытно, что не обязательно иметь живую клетку. Мы можем прочесть ДНК из мертвой клетки, синтезировать хромосомы, упаковать их и поместить в ядро клетки, а затем вырастить клон. Конечно, я сильно упрощаю описание процедуры, и технически это будет несоизмеримо сложнее, чем обычное клонирование. Едва ли кому-то удастся это сделать в ближайшее время, но сама такая возможность имеется.

Используя этот подход, можно было бы попробовать восстановить какую-нибудь исчезнувшую монархическую династию. В 2009 году профессор Лаборатории эволюционной геномики ИОГен РАН Евгений Рогаев с соавторами опубликовали в журнале *Science* результаты анализа ДНК одного из генов царевича Алексея, последнего из дома Романовых. На основании этого анализа была установлена мутация, которая привела мальчика к гемофилии^[389]. Аналогично можно проанализировать и остальные гены царевича. Впрочем, я не уверен, что клонирование монархов — это та идея, которую стоит активно популяризовать, ввиду возможных социальных последствий таких проектов. Кроме того, не факт, что в результате расшифровки последовательностей ДНК мы не обнаружим, что тот или иной представитель какой-нибудь великой династии в действительности был зачат не от законного супруга.

Считается, что вредная мутация, от которой страдал царевич Алексей, досталась ему от прабабушки — королевы Виктории. Вальдемар Прусский, последний достоверно известный гемофилик из потомков королевы Виктории, умер в 1945 году, так и не оставив потомства. Среди живущих ныне потомков королевы не найдено ни одного носителя этого заболевания. Из-за болезни Алексея при дворе оказался шарлатан Распутин, пользовавшийся дурной репутацией в народе, что негативно сказалось на престиже царской власти. История не терпит сослагательного наклонения, но почему бы не посмотреть на падение российской монархии как на процесс не только исторический, но и эволюционный? Естественный отбор уничтожил царскую династию! Разумеется, это некоторая натяжка, но вредная мутация действительно была выведена из оборота, и даже

принадлежность к могущественному роду не спасла ее носителей от этого процесса. Но и естественный отбор можно «победить» современными технологиями.

Клонирование может нам помочь сохранить биоразнообразие, спасти от вымирания редкие виды и даже, возможно, воссоздать некоторых животных, успевших исчезнуть с лица земли. Вспомним фильм Стивена Спилберга «Парк юрского периода». В работе над ним участвовали очень хорошие научные консультанты, которые выбрали, пожалуй, наиболее правдоподобный из возможных фантастических сценариев клонирования динозавров. Как это предлагалось сделать? Для начала нам нужно установить последовательность ДНК динозавра. ДНК довольно быстро съедается различными микробами, но есть место, где она должна была сохраниться лучше всего, — кусочек янтаря с застывшим комаром, который пил кровь динозавра, а потом угодил в смолу. Конечно, в прочитанных последовательностях ДНК будут ошибки, но пробелы можно заполнить, используя ДНК какого-нибудь родственника динозавров. Например, лягушки, как это и сделали в фильме. Исправленную ДНК помещаем в яйцеклетку и таким образом получаем клон динозавра.

Увы, даже наиболее правдоподобный сценарий по воссозданию динозавров далек от наших реальных возможностей. Последние из динозавров вымерли более 65 миллионов лет назад, и от их ДНК, скорее всего, ничего не осталось. Но ученым удалось установить последовательности ДНК мамонтов^[390], птицы моа^[391] и неандертальцев^[392], вымерших не так давно. Клонирование могло бы позволить нам воссоздать эти организмы по вышеупомянутой схеме, предложенной сценаристами «Парка юрского периода». В таком ключе особый интерес представляет клонирование неандертальцев, учитывая, что объем их мозга был больше, чем у современного человека. Было бы ужасно интересно познакомиться с ними и выяснить, способны ли они к освоению нашей культуры, понравятся ли им наши фильмы и книги. Для заполнения пробелов в ДНК неандертальцев можно было бы использовать гены современных людей.

Попытки клонировать мамонтов пока рассматриваются лишь в теории, но ученым уже удалось «воскресить» некоторые их гены, связанные с жизнью в холодных условиях^[393]. Американский генетик Винсент Линч с группой коллег прочитали последовательности геномов двух ископаемых мамонтов и трех азиатских слонов (в дополнение к уже известному опубликованному геному африканского слона). Исследователи обнаружили

существенные отличия между мамонтами и слонами в генах, связанных с суточными ритмами, развитием волос, сальных желез, формированием жировой ткани и другими важными признаками. В частности, они нашли мутацию в гене рецептора температуры TRPV3.

Ранее эксперименты на мышах показали, что без гена TRPV3 они не чувствуют высокую температуру, но холод воспринимают. Линч с коллегами внедрила такой ген в культуру клеток человека и продемонстрировала, что мутантный TRPV3 мамонта при высокой температуре работает менее активно, чем обычный вариант белка. Возможно, у мамонтов не было необходимости реагировать на жару, поскольку они редко с ней сталкивались. Любопытно, что этот же белок связан с развитием волос у мышей — некоторые изменения белка приводят к выпадению волос, а значит, мутациями в гене TRPV3 может объясняться и отсутствие волосяного покрова у современных слонов.

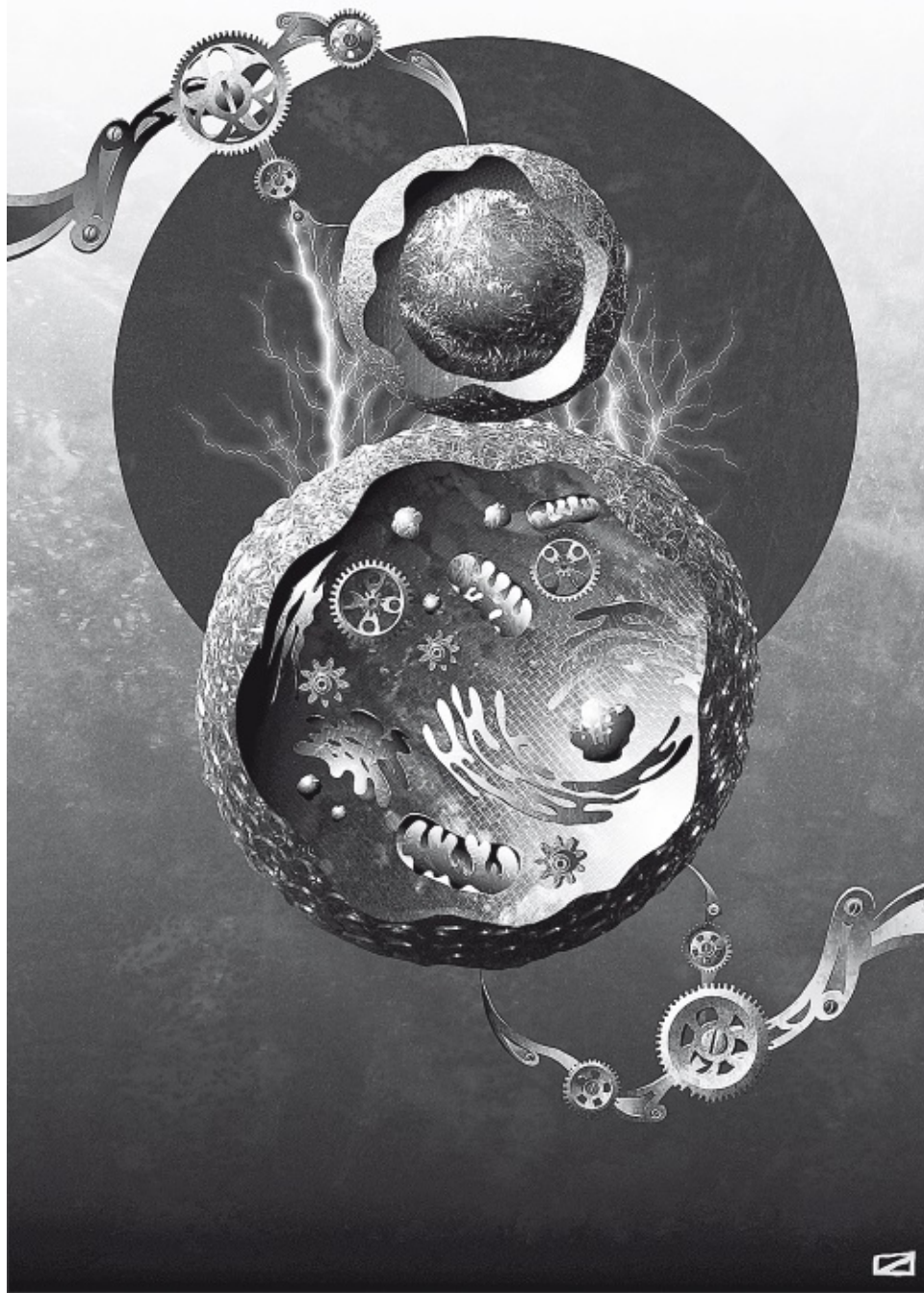
В «Парке юрского периода» есть еще несколько интересных, хоть и спорных биологических моментов. Чтобы динозавры не размножались, в парке клонировали только самок, но вскоре оказалось, что гигантские рептилии обошли эту проблему. Логично было бы предположить, что ученые не учли способность некоторых рептилий к партеногенезу, как у варанов. Мы не знаем, были ли динозавры способны к партеногенезу на самом деле, но представить это можно легко. В фильме был выбран иной сюжет, изложенный главным героем, палеонтологом Аланом Грантом. Для исправления генетических последовательностей динозавров использовали ДНК из роющей лягушки, способной к смене пола в условиях нехватки партнеров. Возможно, полученные динозавры унаследовали такую способность и некоторые самки стали самцами. По-видимому, именно для того, чтобы ввести эту версию, сценаристы решили, что нужно использовать ДНК лягушки, а не птиц, более близких родственников ископаемых динозавров.

Чтобы динозавры не «убежали» в природу, в фильме используется еще один биотехнологический подход — динозавров сделали неспособными производить аминокислоту лизин. Поэтому, согласно легенде фильма, динозавры зависели от пищевых добавок с лизином, которыми их подкармливали в парке. На самом деле большинство позвоночных и так не умеют производить лизин, и вряд ли динозавры были особенными. Лизин — незаменимая аминокислота, которую мы получаем из пищи. Ее много в сое, рыбе, мясе курицы, индюшки и ряде других продуктов, причем некоторые из них не так уж трудно найти в природе. В любом случае в последующих сериях фильма показано, что этот метод контроля не

работает. Динозавры прекрасно размножались и жили без всяких пищевых добавок. В общем, несмотря на высокообразованность научных консультантов фильма, создавать реальный парк с динозаврами я бы им не доверил.

История искусственного клонирования началась в 1885 году, когда немецкий эмбриолог Ганс Дриш показал, что, если взять ранний эмбрион морского ежа, состоящий из двух клеток, и потрясти, он распадется на две отдельные клетки, каждая из которых впоследствии может развиваться в целый организм. Таким образом, каждая клетка эмбриона содержит весь набор инструкций, необходимый для его дальнейшего развития.

В 1902 году другой немецкий эмбриолог Ганс Шпеман создал клоны саламандры. В эмбрионе саламандр клетки прилипают друг к другу лучше, чем у морских ежей, поэтому для их разделения пришлось использовать тонкий человеческий волос. Шпеман обнаружил, что, начиная с определенного этапа развития эмбриона, из отдельных его клеток становится гораздо сложнее вырастить саламандру. Кроме того, Шпеман показал, что именно клеточное ядро управляет развитием эмбриона. Если клетку перетянуть пополам, то часть клетки, которая содержит ядро, будет размножаться, а та часть, которая ядра не содержит, — не будет. Из опытов Шпемана следовало верное предположение, что наследственная информация находится в ядре.



В 1952 году Роберт Бриггс и Томас Кинг осуществили первый перенос ядра из одной клетки в другую, а именно из клетки эмбриона лягушки в ооцит (яйцеклетку). Ядро ооцита было предварительно удалено. Оказалось, что после пересадки ядра ооцит начинает развиваться как эмбрион. Это было первое клонирование позвоночного животного в лаборатории. Вероятность успеха клонирования была тем выше, чем более ранним был

этап развития эмбриона, из которого брали перенесенное ядро.

В 1958 году Джон Гордон показал, что возможно клонирование головастика, даже если использовать клетку взрослого организма, а не эмбриональную. Было совсем не очевидно, что эксперимент даст именно такой результат, ведь существовал и противоположный сценарий: ядро клетки взрослого организма могло превратить ооцит во взрослую клетку, а не в эмбриональную. В этом случае клонирование оказалось бы сильно затруднено.

В 1975 году Дерек Бромхолл использовал стеклянную пипетку, чтобы впервые перенести ядро в безъядерную яйцеклетку млекопитающего. Ядро было взято из эмбриона кролика. Яйцеклетки у млекопитающих меньше, чем у лягушек и саламандр, поэтому работать с ними значительно сложнее. Однако Бромхолл не переносил делящийся эмбрион в матку кролика, где он получил бы возможность продолжить развитие и стать взрослой особью. Клонирование млекопитающего тогда не было завершено — клонировать кролика удалось лишь в 2002 году^[394].

В 1996 году Иэн Уилмут и Кэйт Кемпбелл клонировали овечку Долли. В качестве источника ядра они использовали клетки взрослого организма^[395]. Клонировать овечку было достаточно сложно: из 277 попыток создать здоровый эмбрион успехом увенчалась только одна. Долли часто называют первым клонированным млекопитающим, но на самом деле это не совсем так. Первым клоном млекопитающего была домовая мышка Машка, полученная советскими учеными еще в 1987 году^[396]. Клонирование осуществили биологи из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института проблем передачи информации РАН Левон Чайлахян, Борис Вепринцев, Татьяна Свиридова и Владимир Никитин. Они опубликовали свою статью на русском языке, интернета в те времена не было, а общение с западными коллегами было затруднено по экономическим, техническим и политическим причинам. Кроме того, статья имела довольно скромное название «Электростимулируемое слияние клеток в клеточной инженерии». В результате это научное достижение не получило широкой известности.

Как упомянуто в названии статьи, исследователи применили метод электрослияния клеток, при котором для облегчения доставки ядра в яйцеклетку используется электрический разряд, создающий пробой в клеточной мембране. Тридцать яйцеклеток с новым ядром были имплантированы по несколько штук восьми домовым мышам, и три мыши родили здоровых клонов. Впрочем, стоит отметить, что если у Чайлахяна и

его соавторов ядра для пересадки брались из эмбриональных клеток, то Долли была клонирована из клеток взрослого организма, что несколько сложнее.

На Долли создание клонированных животных не закончилось. В 1997 году удалось перенести ядро из эмбриональных клеток в яйцеклетки макака и получить первых клонированных приматов^[397]. На сегодняшний день также удалось успешно клонировать крыс^[398], повторно мышей^[399], коров и быков^[400], мулов^[401], лошадей^[402], кошек^[403], собак^[404] и ряд других животных. В случае с клонированными быками, коровами и лошадьми было отдельно изучено и показано, что они обладают нормальной фертильностью^{[400][402]}.

Исследование на муле интересно тем, что этот гибрид осла и лошади не способен самостоятельно размножаться и клонирование — единственный способ сохранить удачный организм, если вас интересует разведение этих животных. Уже упоминалось, что клонирование позволяет сохранять редкие виды. С этой целью в 2001 году клонировали муфлона *Ovis orientalis*, исчезающего дикого барана^[405]. Из-за дефицита особей данного вида и нежелания их травмировать для клонирования ученые использовали яйцеклетки не дикого муфлона, а его одомашненного родственника. И это сработало! Клонирование лошадей тоже имеет особое значение^[406]. Во-первых, это способ размножить мерина (коней кастрируют, чтобы они были спокойными), а во-вторых, есть дикие виды лошадей, такие как лошадь Пржевальского, которые можно спасти от вымирания.

Почти до совершенства довели технологию клонирования японские ученые из центра биологии развития RIKEN. Они создавали клонов мышей, потом клонов клонов и так далее, на протяжении двадцати пяти поколений, получив в сумме более пятисот жизнеспособных клонов одной-единственной мыши^[407]. Эта технология представляет интерес в области фундаментальных научных исследований, ведь клонированные мыши генетически идентичны, а значит, их использование поможет улучшить воспроизводимость научных экспериментов.

В 2004 году было проведено первое коммерческое клонирование. Создание клона умершей в возрасте семнадцати лет кошки Ники обошлось хозяйке из Техаса в 50 тысяч долларов. Никаких отклонений развития у клона не обнаружили, более того, у нее родились котята. Были предприняты и первые попытки клонировать человека, в ходе которых удалось получить жизнеспособные эмбрионы^[408], однако эти эмбрионы

пришлось уничтожить из-за юридических ограничений. Таким образом, клонирование человека — это не фантастика, а реальность. Технология готова и может быть отполирована в течение считанных лет, но разрешат ли такие эксперименты на людях и нужны ли они?

Мы уже обсуждали, что существенная часть критики в адрес экспериментов по клонированию идет со стороны представителей консервативных религиозных организаций. Негативное отношение к репродуктивному клонированию выражает не только православная церковь, но и католическая. Ислам отрицательно относится к репродуктивному клонированию, хотя не всегда выступает против клонирования терапевтического. Так, например, в Малайзии Национальный совет по фетвам постановил, что терапевтическое клонирование человеческих эмбрионов этически допустимо, если эмбриону не дадут достигнуть возраста ста двадцати дней. Некоторые противники клонирования запугивают общественность ужасами вроде тех, что показаны в фильме Майкла Бей «Остров». В этой антиутопии клонов выращивают, чтобы использовать их органы. Мне кажется, что так никогда не произойдет: юридически клон ничем не отличается от обычного человека, он имеет все права, в том числе право на жизнь, и по умолчанию никто не может взять и забрать у него орган, не нарушив закон.

Иногда приводят другой аргумент против клонирования: что его можно использовать в корыстных целях. Например, чтобы создавать себе клонов-помощников. Однако чем в этом плане клонирование хуже обычного полового размножения? Многие люди заводят детей, чтобы оставить наследника, помощника, кормильца — особенно в тех странах, где государство не гарантирует нормальной пенсии и социальной защиты для стариков. Клонов от эксплуатации должны защищать те же самые законы, которые защищают от нее всех остальных людей. Конечно, клоны могут пострадать в тех странах, где законы не защищают граждан, но в таких странах страдают и обычные люди. Клонирование не виновато в социальной несправедливости и несовершенстве мира.

В некоторых этических аспектах у клонирования имеются преимущества перед половым размножением. Обычная беременность нередко бывает нежеланной. Создание клона потребует хорошо обдуманного решения взрослого человека, а значит, клон будет долгожданным ребенком. Кроме того, мы будем уверены в отсутствии серьезных наследственных заболеваний у клона, зная, насколько хорошо получился и прожил жизнь донор генетического материала. Клонирование — достаточно дорогостоящий и сложный процесс. Половое размножение,

напротив, — естественный и приятный, требующий меньших финансовых затрат, и клонирование едва ли составит ему конкуренцию. А вот болезненная часть размножения — роды — пока неизбежна в обоих случаях. Впрочем, и эту проблему пытаются решить.

Роды не только неприятны, но далеко не всегда безопасны для здоровья матери и плода. Облегчить участь женщин в будущем помогут искусственные матки. Искусственная матка должна содержать запас материнской крови или ее заменителей, а также иметь систему циркуляции, которая подает внутрь развивающегося плода жидкость, обогащенную кислородом и всеми необходимыми питательными веществами, а выводит кровь, бедную кислородом и богатую продуктами жизнедеятельности. Подобная система очистки крови от ненужных метаболитов — своеобразная искусственная почка.

Технология позволит всем желающим завести ребенка, избежав ненужных страданий и рисков. В искусственной матке ребенок не заболеет, не получит травмы, не станет жертвой вредных привычек матери или несчастного случая, получит оптимальное питание. Кроме того, она поможет стать матерями тем женщинам, которые не могут вынашивать или рожать детей из-за инфекций и иных заболеваний матки, и решит проблему суррогатного материнства. Наконец, искусственные матки пригодились бы недоношенным детям в случае преждевременных родов. Современные инкубаторы позволяют донашивать детей возрастом от шести месяцев, но если ребенок не достиг определенного возраста, спасти его стандартными средствами, без искусственной матки, невозможно.

Сегодня мы неплохо представляем себе набор веществ, нужных для нормального эмбрионального развития, и это значительно приблизило нас к вынашиванию плода вне утробы матери. В 1993 году исследователи из Токийского университета взяли недоношенных зародышей коз в возрасте 120 и 128 дней и поместили их в специальный инкубатор^[409]. Внутри инкубатора зародыши прожили по 3 недели на искусственном жизнеобеспечении (примерно столько им оставалось до созревания). Потом их вынули из инкубатора и перевели на дыхание при помощи искусственных легких (имитируя роды). В таком состоянии они прожили более недели. Это и другие исследования в данной области вызвали весьма бурную реакцию общественности, многие разработки были закрыты, но, несмотря на это, современные специалисты оптимистичны в своих прогнозах. В ближайшем будущем мы сможем вынашивать детей в безопасных стационарных инкубаторах, по крайней мере на поздних этапах

беременности^[383]. Впрочем, будет довольно сложно убедить консервативную часть общества в том, что от этой технологии больше пользы, чем вреда.

Последняя проблема клонирования, которую стоит обсудить, заключается в том, что для клонирования нужны суррогатные матери и доноры яйцеклеток. Тут возникает множество юридических и этических вопросов, требующих урегулирования. Кого будут считать родителями, можно ли покупать и продавать яйцеклетки, сколько яйцеклеток можно взять у одного донора? Все это важные, но решаемые вопросы.

У женщин с клонированием дела обстоят легче, чем у мужчин. Они могут сами дать яйцеклетку, ядро и выносить плод. Проблему нехватки донорских яйцеклеток, возможно, удастся решить, используя яйцеклетки животных — например, шимпанзе (хотя не факт, что это будет дешевле). Это спорный момент, хотя использование животных яйцеклеток для терапевтического клонирования уже возможно^[410].

Скорее всего, проблема нехватки яйцеклеток будет решена, когда мы научимся создавать в пробирках любые нужные нам линии клеток человека, в том числе половые. Когда мы в мельчайших деталях поймем, что именно превращает стволовую клетку в нервную или половую. Не так давно, в 2006 году, было показано, что в пробирке из эмбриональных клеток мышей можно получить линию клеток, способных превращаться в сперматозоиды. Было установлено, что эти половые клетки могут оплодотворять яйцеклетки, а из оплодотворенных яйцеклеток получаются здоровые мышата, если их имплантировать в матку взрослой самке^[411]. К 2014 году научились создавать сперматозоиды и яйцеклетки из стволовых клеток взрослых мышей, а также сперматозоиды из стволовых клеток людей. Увы, полноценна ли функциональность последних, трудно проверить из-за юридических ограничений, наложенных на эксперименты с людьми и их эмбрионами^[412]. Человеческие яйцеклетки пока что создавать не научились, но это лишь вопрос времени.

Такие клеточные биотехнологии имеют огромный потенциал для лечения мужского и женского бесплодия. Но они также открывают и совсем новые, фантастичные перспективы неклассического воспроизводства людей. Например, что, если мы сделаем яйцеклетку, используя стволовые клетки мужчины, или сперматозоиды, используя стволовые клетки женщины? В таком случае мы сможем добиться того, что полноценный половой процесс, обмен генами, станет возможен не только между мужчиной и женщиной, но и между любыми двумя людьми независимо от

сочетания их полов.

Уже сегодня существуют дети от трех генетических родителей. От двух родителей такие дети унаследовали обычные хромосомы, а от третьего — митохондрии с их митохондриальной ДНК. Дело в том, что некоторые люди страдают от наследственных заболеваний, связанных с нарушением работы генов митохондрий. Митохондрии активно участвуют в метаболизме и кислородном дыхании и наследуются по женской линии, поэтому, если женщина страдает генетически обусловленным нарушением митохондрий, заболевание передастся и ее ребенку. Вот почему для зачатия здорового ребенка матерям с такими болезнями предлагают перенести ядро оплодотворенной или неоплодотворенной яйцеклетки в безъядерную яйцеклетку донора, обладающего хорошими митохондриями.

Американская девочка Алана Сааринен, успевшая появиться на свет благодаря этой технологии в 2000 году, — здоровый подросток. Увы, существует множество людей, которых новые технологии пугают больше, чем возможные страдания от генетических заболеваний — как собственных, так и чужих детей. Хотя, казалось бы, почему кого-то должен волновать тот факт, что соседи или знакомые решили обратиться за помощью к современной науке? Никого силой не заставляют использовать эти методы. К сожалению, во многих странах законность процедуры зачатия детей от трех родителей оспаривается. С другой стороны, желающие могут поехать и осуществить эту процедуру в Великобритании, где данная технология недавно была официально одобрена.

Если вам показалось, что с детьми от трех родителей мы достигли предела возможных нестандартных комбинаций партнеров по репродукции, то посмотрите на таблицу ниже и подумайте еще раз.

Возможные комбинации генетических родителей будущего

Комбинации пар	Мужчина	Женщина
Без пары	Клонирование, нужна суррогатная мать	Клонирование, может сама выносить клона
Мужчина	Искусственные яйцеклетки, искусственное оплодотворение, нужна суррогатная мать	Обычный половой процесс
Женщина	Обычный половой процесс	Искусственные сперматозоиды и обычная яйцеклетка
Мужчина и женщина	Ядро оплодотворенной яйцеклетки переносится в искусственную яйцеклетку мужчины — донора митохондрий	Ядро оплодотворенной яйцеклетки переносится в яйцеклетку второй женщины — донора митохондрий
В сумме трое или четверо родителей разных полов	Два независимых оплодотворения и создание химерного эмбриона с двумя типами клеток от двух сочетаний родителей	
В сумме до 46 родителей	Каждый становится донором одной или более хромосом (в сумме 46), которые помещаются в одну яйцеклетку	
До 50 000 родителей	Для создания используется генная инженерия. Берутся разные варианты генов от разных родителей, синтезируются хромосомы, а затем осуществляется клонирование	

Несколько комментариев к таблице. Многие из вариантов пока что технически недостижимы, но станут доступны в будущем. В ячейках предложен лишь один из нескольких вариантов взаимодействия между генетическими родителями. Например, в варианте мужчина плюс женщина возможно усложнение: создание искусственных яйцеклеток мужчины, искусственных сперматозоидов женщины и последующее искусственное оплодотворение. Это может быть целесообразно, например, если и мужчина, и женщина бесплодны. Кроме того, во всех случаях суррогатное и обычное материнство в будущем можно будет заменить искусственной маткой. Все случаи искусственного оплодотворения и клонирования являются непорочным зачатием!

Во время создания таблицы, в которой я хотел удивить читателя необычными схемами размножения, я по случайному совпадению посмотрел серию анимационного сериала «Гриффины». Там одаренный ребенок мужского пола, который все еще носит подгузники, решил создать

машину для искусственного оплодотворения, чтобы забеременеть от говорящей собаки, используя ДНК из ее шерсти! Мне кажется, что фантазию сценаристов этого мультфильма мне превзойти не удалось.

В таблице упомянуты химеры — так называются организмы, которые имеют клетки с разными геномами. Химеры можно получить, если взять две оплодотворенные яйцеклетки и соединить их вместе, позволив им развиваться в один-единственный организм. Химеры встречаются в природе, в том числе и среди людей. В 2002 году американка Лидия Фэйрчайлд обратилась за социальной поддержкой по воспитанию детей. Генетический анализ показал, что хотя муж Лидии является отцом детей, она не является их матерью. На этом основании удивленную бедную женщину обвинили в попытке обмануть государство. В ходе судебного разбирательства Лидия родила третьего ребенка, и на этот раз во время родов присутствовали независимые свидетели. Оказалось, что и этот ребенок Лидии не принадлежит! Адвокат, узнавший о явлении химеризма, предложил провести дополнительные тесты. Выяснилось, что хотя ДНК из волос и кожи Лидии не является материнской ДНК ее детей, ДНК ее шейки матки таковой является. В утробе матери этой женщины было два эмбриона, которые слились. В результате некоторые ткани Лидии имели один набор генов, а остальные — другой.

Искусственно можно создавать межвидовые химеры, причем в ряде случаев это оказывается важным инструментом в разработке новых лекарств и изучении физиологии человека. Например, созданы генетически модифицированные мыши, у которых нет собственной иммунной системы. Зато таким мышам можно перенести иммунные клетки человека^[413], а после этого заразить их ВИЧ. В норме мыши не болеют от этого вируса, но предложенная технология позволяет обойти это ограничение. В результате удастся ставить на мышах эксперименты по заражению ВИЧ, а потом проверять действие противовирусных препаратов. Другой пример — создание мышей с нервными клетками человека. Оказалось, что если взять эмбриональные стволовые клетки человека, способные превратиться в другие клетки организма, и поместить их в мозг мыши, то из них начинают формироваться нейроны. Полученные нейроны с человеческими генами образуют связи с окружающими их нервными клетками мышиногo происхождения и интегрируются в работу нервной системы. Это позволяет использовать мышей как модель для изучения процессов развития человеческих нервных тканей или нейродегенеративных заболеваний^[414]. Аналогично можно подсаживать мышам клетки человеческой печени,

чтобы исследовать на них токсичность лекарств^[415].

Пересадка в мышинный мозг еще одного типа человеческих клеток — астроцитов, позволила вывести более умных химерных мышей, с улучшенной памятью и способностью к обучению^[416]. Возможно, мышонок Брейн из мультфильма «Пинки и Брейн» был получен именно таким способом? Или мышка Гайка из анимационного сериала «Чип и Дейл спешат на помощь»? Человеческие астроциты (или «звездчатые клетки») крупнее и сложнее, чем астроциты мышей. У них множество функций, среди которых — обеспечение нейронов питанием и защитой, регуляция работы нервной системы, регенерация поврежденных участков мозга. Поэтому и возникла гипотеза, что повышенный уровень интеллекта людей по сравнению с другими животными может быть отчасти связан с улучшением астроцитов в процессе эволюции.

Конечно, найдутся те, кто начнет задавать каверзные этические вопросы: а не является ли мышь с человеческими нервными клетками человеком? Гуманно ли ставить на ней опыты? Что будет, если мы получим слишком умную мышь — не захочет ли она захватить или уничтожить мир? Но есть один важный практический вопрос, ответ на который мы не получим без опытов на подобных животных: а что, если пересадка дополнительных нервных клеток поможет улучшить мозг человека, сделать нас умнее? Вспоминается научно-фантастический рассказ (впоследствии дописанный до полноценного романа) Дэниела Киза «Цветы для Эдджернона». В этом произведении описывается судьба персонажа, который благодаря частично удавшемуся эксперименту становится сначала очень умным, а потом, из-за того, что технология была слишком сыра, начинает снова глупеть. Этот переход до определенного момента сопровождается глубокими личными переживаниями. Но реальность оказалась оптимистичнее вымысла, по крайней мере в опытах на мышах: поумневшие мыши не глупеют со временем.

Когда я сталкиваюсь с активным обсуждением этических проблем клонирования и других биотехнологий, у меня возникает желание упомянуть одну замечательную статью^[417]. Философ Эрик Швитцгейбл проанализировал, как часто книги по разным направлениям философии пропадают из библиотек при академических научных институтах (типа Гарварда). Оказалось, что достаточно сложно написанные книги по этике, которые были бы интересны разве что профессорам или продвинутым студентам, изучающим философию, примерно в 1,5 раза чаще пропадали из библиотек, чем аналогичные по сложности и популярности книги по

другим направлениям философии. Для книг, возвращение которых ненадолго просрочили, такого эффекта не наблюдалось. Я бы предложил пристально посмотреть на тех, кто много рассуждает о нравственности!

Кроме этических опасений, связанных с клонированием, есть опасения биологического характера. Каковы потенциальные риски для здоровья клона? Не будет ли он преждевременно стареть? Отечественный ученый Алексей Оловников в 1971 году обратил внимание на проблему укорачивания хромосом в клетках в результате делений^[418]. Напомню: это связано с тем, что ДНК-полимераза не умеет синтезировать ДНК без праймеров. В полимеразной цепной реакции, которую мы обсуждали ранее, используется химически синтезированный праймер из ДНК, но в клетках используется праймер, состоящий из РНК. В итоге на концах удвоенных хромосом остается эта затравка, и ее нельзя заменить на ДНК, ведь ДНК-полимераза всегда движется в одном направлении, а сестра перед концевыми участками хромосом этот фермент не может.

Оловников предположил, что укорачивание хромосом не может идти вечно — в какой-то момент клетка состарится и потеряет способность делиться. Но почему тогда наши хромосомы не короче хромосом наших предков? Наверняка природа придумала, как обойти эту проблему! Как уже упоминалось в одной из предыдущих глав, на концах хромосом есть специальные участки, которые называются теломерами. При удвоении хромосом эти участки действительно укорачиваются, однако специальный фермент теломеразы, активный в стволовых и некоторых других клетках, может достраивать теломеры до исходного размера. Получается, что при наличии этого фермента клетки способны делиться без особых ограничений. Отсутствие теломеразы в обычных клетках — не дефект. Это один из защитных механизмов от неконтролируемого деления клеток, рака. Прежде чем клетка сможет стать раковой, ей придется научиться включать в себе теломеразу.

Тем не менее ядра клеток, взятые из взрослого организма, могут содержать хромосомы с укороченными теломерами. Вдруг это отразится на развитии клона? Однако было показано, что внутри яйцеклетки теломеразы активна, что приводит к достраиванию теломер на хромосомах привнесенного ядра. Кроме того, было отдельно установлено, что у клонированных коров длина теломер не отличается от длины теломер таких же по возрасту животных из контрольной группы^[419].

Наконец, ген теломеразы можно активировать искусственно, с помощью генной инженерии, если в этом возникнет необходимость. В

любом случае проблема укорачивания хромосом при клонировании, как оказалось, не является непреодолимым препятствием. Овечка Долли прожила шесть лет — вдвое меньше, чем в среднем живут овцы ее породы. Это послужило причиной для опасений, что клоны не очень здоровы и быстро стареют. Однако Долли умерла не от старости, а от рака легких, вызванного широко распространенным среди овец ретровирусом легочной аденокарциномы. Никаких физиологических признаков старения у Долли обнаружено не было. Она оставила потомство из шести здоровых ягнят. Не исключено, что мы узнаем о каких-то проблемах этой технологии в будущем, когда клонированных животных станет больше, но на данный момент нет оснований полагать, что клоны быстрее стареют или чаще болеют.

В нашем обществе много людей с генетическими заболеваниями, которые с очень высокой вероятностью передадутся их потомкам, и таким людям никто не запрещает иметь детей. В лучшем случае им предлагают добровольно пойти на искусственное оплодотворение и диагностику оплодотворенных яйцеклеток, чтобы выбрать здорового зародыша. Если людям, чьи дети заведомо будут больными, разрешено заводить потомство, непонятно, какие существуют нравственные основания запретить создание клона, который, скорее всего, будет здоров. Отсутствие генетических заболеваний у донора ядра и митохондриальных заболеваний у донора яйцеклетки можно проверить как генетическими тестами, так и медицинским обследованием уже готового взрослого организма. Мне кажется, что на этом аргументы против клонирования исчерпываются и вопрос уже не в том, станет ли полноценное клонирование человека реальностью, а в том, когда это произойдет.

Глава 16

Бог умер: да здравствует сверхчеловек! Борьба со старением, искусственные органы, продление жизни

Valar morghulis! Все люди смертны. Некоторые утешают себя мыслью, что прожили жизнь не напрасно: после них что-то останется, будь то написанная ими книга, произведение искусства, посвященный им параграф в учебнике истории или переданные потомкам гены и традиции. Это в чем-то очень странная позиция, ведь мы можем гордиться и наслаждаться плодами собственных трудов, только пока живем и пребываем в здравом уме. Все теряет смысл после смерти. Еще одна группа людей смирилась с неизбежной участью и предпочитает не думать на тему смерти вовсе: зачем тратить силы на рассуждения о том, что нам неподвластно? Можно просто наслаждаться жизнью! Такая позиция мне близка, но хотелось бы наслаждаться жизнью как можно дольше.

Третьи уповают на чудо — существование загробной жизни или реинкарнации, надеются, что мир окажется подобен компьютерной игре, где смерть — лишь шанс начать свой путь сначала, возможно, в роли другого персонажа. Верить в чудеса не возбраняется, но такой подход наивен и непродуктивен, несмотря на то что на эту тему есть масса интересных идей. Так, обсуждая гипотезу о том, что мир вокруг нас — виртуальная реальность, философ Ник Бостром придумал любопытный аргумент: если предположить, что возможно создание симуляции, неотличимой от жизни (а это несложно представить), то количество потенциальных виртуальных миров куда больше, чем миров настоящих. А значит, с большой вероятностью мы живем именно в симуляции (хотя на самом деле не очень понятно, как эту вероятность оценить).

Можно добавить, что некоторые ученые рассматривают теоретическое предположение о возможном существовании множественных реальных вселенных. На это их подталкивает антропный принцип, объясняющий ряд нетривиальных особенностей окружающей действительности, необходимых для возникновения разумной жизни: «Мы видим вселенную такой, потому что только в такой вселенной мог возникнуть наблюдатель — человек». Можно шагнуть дальше и предположить, что «я вижу вселенную

такой, потому что только в такой вселенной мог возникнуть я», и таким образом поставить собственную личность в центр мироздания.

Одна из гипотез множественных вселенных — многомировая интерпретация, предложенная американским физиком Хью Эвереттом. В рамках этой гипотезы все множество альтернативных историй реально: все, что могло произойти в прошлом, но не произошло, реализовалось в каком-то другом варианте параллельной вселенной. Многомировая интерпретация позволяет разрешить некоторые кажущиеся парадоксы квантовой механики, такие как парадокс кота Шредингера.

Дело в том, что, согласно современным представлениям о квантовой механике, распад ядра атома — принципиально случайное событие: в любой момент времени он может распасться или не распасться, и нет возможности сказать об этом заранее. В одной из интерпретаций квантовой механики если над ядром атома не производится наблюдение, то его состояние описывается смещением состояний распавшегося и нераспавшегося ядра. Если создать условия, в которых от распада одного ядра зависит жизнь или смерть кота, то получается, что кот может быть одновременно и жив и мертв.

Ясно, что кот должен быть либо живым, либо мертвым, а значит, и атомное ядро должно быть либо распавшимся, либо нераспавшимся — в этом парадокс. В многомировой интерпретации оба состояния кота существуют одновременно. Когда наблюдатель пытается оценить состояние кота, вселенная расщепляется: в одной наблюдатель смотрит на мертвого кота, а в другой — на живого. То есть многомировая интерпретация пытается примирить детерминизм и существование принципиально случайных событий.

Любопытно, что если в рамках такой концепции взглянуть на мир глазами кота, возникает возможность «квантового бессмертия». Если жизнь наблюдателя зависит от ядерного распада, то в каждый момент времени возникает вселенная, где ядро атома распалось и наблюдатель умер, и вселенная, где оно не распалось и наблюдатель выжил. Участник такого эксперимента сможет наблюдать полученные результаты только в тех вселенных, где он выжил, а значит, для него эксперимент будет продолжаться сколь угодно долго.

Надеюсь, что я не слишком обнадежил читателя приведенными рассуждениями. Мне кажется, что все это — замечательные игры разума, дающие нам определенную пищу для размышлений, но все же идеи множественных вселенных пока не имеют подтверждений и едва ли будут проверены в ближайшем будущем. Кота, чья жизнь зависела бы от распада

единственного атома, пока никто не видел, а делать ставку на «квантовое бессмертие» непредусмотрительно. В любом случае разумнее попробовать пожить подольше.

К сожалению, лишь немногие уделяют внимание возможности продлить молодость и жизнь человека с помощью науки и технологий, хотя проблема старения касается каждого из нас, а также наших родных и близких. Хорошая новость заключается в том, что эта проблема, несмотря на всю свою сложность, носит все-таки исключительно технический характер. Нет закона физики, которому бы противоречила жизнь длиной в сотни, тысячи или даже миллионы лет. Неограниченная жизнь — не вечный двигатель: пока во вселенной существуют источники энергии для ее поддержания, жизнь может существовать.

Мы знаем, что можно обессмертить отдельные клетки. Мы знаем, что можно создавать клетки с практически любыми генами, функциями и свойствами и заменять ими поврежденные клетки организма. Теоретически ничто не мешает заменять целые органы и ткани: операции по пересадке печени, почек, сердца и других органов успешно проводятся. Клетки нервной системы тоже можно заменять, подсаживая в мозг новые нейроны на замену старым.

Технологический характер проблемы кардинального продления жизни означает, что решение рано или поздно будет найдено. Не сегодня, так через сто, двести или тысячу лет. Темпы развития технологий указывают на то, что у нас есть пусть небольшой, но реальный шанс своими глазами увидеть нестареющее поколение. Если решение проблемы старения — вопрос времени, а его необходимое количество зависит от вложенного труда, то, может, нам просто сплотиться всем человечеством, отложить войны и политические разборки, отбросить несущественные драмы нашей жизни и сфокусироваться на решении одной важной для всех нас задачи?

Не обязательно быть ученым, чтобы помочь научно-техническому прогрессу. Образование, медицина, наука — каждый из нас может проследить, чтобы именно эти направления стали престижными и приоритетными в обществе. Не нужно поддерживать тех политиков, которых прежде всего заботят личные амбиции, дележка имущества, интриги, дорогие машины или часы. Можно принести пользу, хотя бы не вставляя палки в колеса научным достижениям и не требуя запретов на использование передовых биотехнологий. Добивайтесь того, чтобы в школах больше внимания уделялось преподаванию естественных наук — физики, химии и биологии и меньше — навязыванию религиозной или иной идеологии и прочей незначительной ерунде. Нет, не из каждого

школьника вырастет специалист, но чем больше будет эрудированных детей, тем больше вероятность того, что кто-то из них совершит великое открытие. Поддерживайте просвещение, высмеивайте невежество — это явление не должно быть нормой нашего общества.

Уже много лет исследователи ведут борьбу со старением сразу на нескольких фронтах. Разрабатываются препараты — геропротекторы, и некоторые из них уже продемонстрировали способность продлевать жизнь грызунам, круглым червям и другим животным. Рассматриваются идеи омоложения организма с помощью стволовых клеток, помогающих замещать старые и поврежденные клетки. Есть надежда, что мы научимся запускать регенерацию органов и тканей подобно тому, как ящерица отращивает хвост.

Регенерация не противоречит законам природы, нам нужно лишь понять механизмы, благодаря которым она происходит. Маленькие фрагменты, размером в одну десятую тела плоского червя планарии, могут вырасти в целый организм. Саламандры отращивают утраченные конечности. Некоторые кольчатые черви могут отрастить половину тела, если их разрезать пополам. Морские звезды отращивают лучи, а некоторые рыбы обладают способностью восстанавливать поврежденную сердечную мышцу^[420]. Сегодня разработаны подходы, стимулирующие регенерацию тканей сердца^[421] и конечностей^[422] у грызунов.

Некоторые органы можно выращивать и даже печатать с помощью биологических 3D-принтеров. Эта технология, использующая клетки в роли своеобразных «чернил», уже позволила создать кожные покровы, кости (например, мениск колена), ухо, клапаны сердца, трахеи и так далее^{[423][424]}. Некоторым пациентам уже пересадили органы, сделанные по новым технологиям. Рассматриваются варианты выращивания совершенно новых тел, к которым можно было бы подсоединить голову стареющего человека. Последний вариант мне видится наиболее фантастичным, но и это теоретически достижимый результат.

Когда нужно создать новую биотехнологию, ученые, как мы могли убедиться на многочисленных примерах, часто обращаются за подсказками к природе. В основе методов генной инженерии и генной терапии лежат белки и молекулярные механизмы, возникшие у живых организмов (или вирусов) в процессе эволюции. Но существует ли в природе бессмертный организм, у которого мы могли бы подсмотреть секрет долголетия?

Условное бессмертие можно обнаружить не только у некоторых плоских червей, но и у пресноводной гидры. Если отрезать достаточно

большой кусок этого кишечнораотового организма, то он может развиваться в новую гидру. Более того, гидры успешно размножаются почкованием, когда молодая гидра растет на теле родительской особи, являясь ее частью. Теоретически особь гидры могла бы существовать сколь угодно долго, хотя мы не знаем, сколько она живет в природных условиях на самом деле.

В детстве мне довелось побывать в национальном парке «Секвойя» в Калифорнии, США. В парке растут гигантские деревья, самое крупное из которых имеет высоту 83,8 метра и возраст 2300–2700 лет. Представьте — Юлий Цезарь еще не успел родиться, а это дерево уже росло. Назвали его Генерал Шерман, в честь генерала Уильяма Шермана, который родился в 1820 году, а умер в 1891-м. Несмотря на все заслуги генерала в борьбе с рабовладельческими штатами во время Гражданской войны, не могу не найти иронии в том, что вся его жизнь равна лишь короткому фрагменту жизни дерева, названного в его честь.

Если говорить не о бессмертии, а о замедлении старения, то наиболее впечатляющим объектом исследований является голый землекоп. Нет, речь идет не о голом человеке с лопатой, а о виде грызунов, живущих колониями под землей. Мыши или крысы живут всего два-три года. Голые землекопы, несмотря на близкое родство с этими грызунами, могут прожить более двадцати восьми лет. При этом они практически не стареют и не болеют раком^[425]. Замедленное старение представителей этого вида выражается в том, что они мало меняются с возрастом и сохраняют репродуктивную функцию почти до самого конца жизни. В 2011 году в журнале *Nature* вышла статья, посвященная прочитанному геному голого землекопа^[426]. Ученые надеялись, что сравнение генов этого вида с генами родственных видов позволит открыть причину его долгой жизни. Были выявлены многочисленные особенности генома этого удивительного грызуна, и хотя однозначных выводов о причинах его долголетия сделать не удалось, у ученых появилась масса гипотез для проведения дальнейших исследований.

Изучение голого землекопа позволило выяснить одну из причин его устойчивости к раку. У млекопитающих встречаются разные механизмы, защищающие от возникновения злокачественных опухолей, причем они дополняют друг друга, создавая многочисленные «слои» защиты. Давайте перечислим некоторые из них. Система репарации исправляет в клетках большинство ошибок в молекуле ДНК. Клетки, накапливающие много мутаций, уничтожают себя. Клетки не могут бесконечно делиться, если в них не включится ген теломеразы, достраивающей укорачивающиеся при

каждом делении хромосомы. Клетки с некоторыми мутациями уничтожаются иммунной системой. В опухоль плохо прорастают кровеносные сосуды, ограничивая ее рост. Представьте себе сказочного монстра, который находится за дверью, запертой на множество засовов. Пока монстр не сломает все засовы, ему не выбраться наружу.

Один из таких засовов, который мы еще не упоминали, свойственен как клеткам людей, так и клеткам мышей. Клетки чувствуют контакт друг с другом, и когда контактов становится слишком много, запускается механизм, останавливающий дальнейшее клеточное деление^[427], — зачаток опухоли не может разрастаться дальше. По сравнению с людьми или мышами у голого землекопа на молекулярном уровне работы клеток имеется дополнительный механизм остановки клеточного деления, два разных молекулярных каскада, основанных на оценке числа контактов, вместо одного. Это значит, что монстру нужно сломать еще один засов, прежде чем землекоп заболеет раком.

Еще одна особенность голых землекопов — сравнительно низкий уровень интенсивности метаболических процессов. Они мало дышат и едят, эффективно расходуют кислород и энергию. Кроме того, голые землекопы являются единственным известным холоднокровным млекопитающим (то есть не поддерживающим постоянную температуру тела за счет изменения внутренних метаболических процессов). Голые землекопы регулируют температуру тела, перемещаясь из более теплых в более холодные части нор, и наоборот. Здесь мы попросае́мся с холоднокровными долгожителями и посмотрим, что мы узнали из опытов на других животных.

В экспериментах на круглых червях, крысах^[428], мышах, рыбах и собаках^[429] было показано, что периоды голодания могут способствовать заметному продлению жизни. Впрочем, положительного эффекта голодания не удалось обнаружить у близкого родственника человека — макаки^[430], а также у плодовых мушек дрозофил^[431], некоторых пауков^[432] и ряда других организмов. Продолжительность жизни домашней мухи *Musca domestica*, наоборот, уменьшалась в условиях сниженного потребления пищи^[433]. Работает ли подобный подход на людях — вопрос до сих пор до конца не решенный, поскольку поставить аккуратный эксперимент очень трудно^[434].

Перечисленные различия между видами живых организмов свидетельствуют о том, что связь между количеством употребляемой пищи и продолжительностью жизни довольно сложная. Возможно, дело не в

положительном эффекте самого голодания, а в том, что голодание запускает какие-то биохимические процессы в одних организмах, но не в других.

Один из механизмов, позволяющих увеличивать продолжительность жизни посредством голодания, — активизация процесса аутофагии^[435]. Обычную сытую клетку можно представить себе как героя «Мертвых душ» Плюшкина, который был очень бережлив и хранил всякое старье: «Там на полке есть сухарь из кулича... сухарь-то сверху, чай, поиспортился, так пусть соскоблит его ножом, да крох не бросает, а снесет в курятник». В ходе аутофагии клетка «переваривает» ненужные внутренние компоненты, избавляется от «мусора».

Подобный «мусор» часто вредит клетке, а его накопление порой способствует старению организма и развитию старческих заболеваний. Аутофагия включается, когда клетка ощущает дефицит питательных веществ. Возможно, секрет предотвращения старческих заболеваний и старения состоит в том, чтобы заставить клетки заниматься аутофагией чаще? Эта гипотеза нашла определенные экспериментальные подтверждения: включение аутофагии позволило увеличить продолжительность жизни некоторых организмов, а ее выключение предотвращало увеличение продолжительности жизни в условиях голодания^[436–439].

Один из главных путей включения аутофагии у животных идет через подавление работы белка TOR^[440]. Вещества, угнетающие его функцию, представляют интерес как потенциальные средства увеличения продолжительности жизни и предотвращения некоторых заболеваний, связанных с накоплением «мусора» в клетках. К таким заболеваниям относят болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера. Эти заболевания центральной нервной системы сопровождаются накоплением агрегатов белков в клетках. Недавно было показано, что подавление TOR приводит к активации аутофагии у мышей и уменьшает повреждение и гибель нервных клеток^[441]. Поскольку работа белка TOR и каскадов биохимических реакций, которые он запускает, часто нарушена в раковых клетках человека, подавление его работы рассматривается как потенциальный механизм борьбы с развитием злокачественных опухолей^[442].

Наиболее известными ингибиторами TOR и, соответственно, активаторами аутофагии являются следующие вещества: кофеин^{[443][444]}, ресвератрол^[444], метформин^[445], альфа-кетоглутарат^[446] и рапамицин^[444]. О каждом из этих веществ стоит сказать пару слов. Для начала мы рассмотрим рапамицин, в честь которого и стоит буква R в названии белка

TOR (*target of rapamycin*, или «мишень рапамицина»).

В исследованиях на мышах рапамицин в небольших дозах увеличивал среднюю продолжительность жизни самцов и самок на 11% и 16% соответственно [\[447\]\[448\]](#), а в больших дозах на 23% и 26% [\[449\]](#). Из-за высокой стоимости рапамицин иногда называют мечтой фармацевта: дорогое лекарство от самого распространенного в мире заболевания — старения, но на практике его чаще используют при трансплантации органов (рапамицин подавляет работу иммунной системы, что снижает риск отторжения). Стоимость препарата стала причиной забавной истории, связанной с его изучением. В первых экспериментах исследователи экономили — чтобы не кормить мышей рапамицином всю жизнь, вещество давали старым мышам [\[450\]](#). Но даже тогда было достигнуто существенное продление жизни модельных организмов (пусть и более скромное: 9% для самцов и 14% для самок).

Интерес к ингибитору TOR ресвератролу был вызван «французским парадоксом» — низкой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний среди французов, употребляющих большое количество красного вина. Положительное влияние ресвератрола на продолжительность жизни продемонстрировали опыты на мышах [\[451\]](#), но доза ресвератрола, которая использовалась в исследовании (от 5,2 до 22,4 мг на кг массы тела в день), примерно эквивалентна употреблению литра красного вина на килограмм массы тела в день (в красном вине содержится 0,2–5,8 мг/л ресвератрола). Увы, пытаясь продлить жизнь с помощью ресвератрола в красном вине, человек раньше умрет от интоксикации этанолом: вино придется пить бочками. Этот факт не отменяет ценность ресвератрола, но не согласуется с идеей, будто это вещество может объяснить «французский парадокс». Стоит отметить, что ценность самого ресвератрола как геропротектора, особенно на фоне существования рапамицина и других препаратов, тоже была поставлена под сомнение более поздними опытами [\[452\]](#).

Как ни странно, еще одно вещество, способное подавлять TOR, — этанол. Возможно, это свойство этанола отчасти объясняет положительную ассоциацию между употреблением небольших доз алкоголя и увеличенной продолжительностью жизни [\[453\]\[454\]](#), в частности и упомянутый «французский парадокс». К сожалению, большие дозы алкоголя весьма пагубно сказываются на здоровье за счет токсичности метаболита этанола — ацетальдегида.

Интересно, что в лабораторных экспериментах на круглых червях *Caenorhabditis elegans* тоже наблюдались положительное влияние на

продолжительность жизни низких концентраций этанола и негативные эффекты высоких концентраций^[455]. В среде с 5% этанола черви жили на 42,9% меньше, а в среде с 2% этанола в среднем на 14,5% дольше. Разумеется, эти цифры нельзя напрямую транслировать на человека: едва ли мы будем жить дольше, если заведем привычку плескаться в разбавленном вине. А вот пить вино в небольшом количестве (не более бокала в день) может быть неплохой идеей для тех, у кого имеется хороший вариант альдегид-дегидрогеназы — фермента, разрушающего ацетальдегид, — и нет генетической предрасположенности к алкоголизму. Но я еще раз напому: чрезмерное употребление алкоголя опасно для здоровья.

Метформин — лекарство, используемое для снижения неблагоприятных последствий диабета второго типа (наиболее распространенного варианта диабета, связанного с возникновением у клеток устойчивости к гормону инсулину)^[456]. Его применение продлевает жизнь круглых червей примерно на 27%^[457], по-видимому запуская некоторые клеточные механизмы, включающиеся при голодании. В небольшом количестве метформин продлевает жизнь мышей на скромные 4–6%, однако высокая концентрация вещества токсична и приводит к ранней смерти^[458]. Иными словами, здесь тоже стоит вопрос о безопасной дозе.

Ингибитор TOR альфа-кетоглутарат увеличивает продолжительность жизни круглого червя *Caenorhabditis elegans* в 1,5 раза^[459]. Это вещество замечательно тем, что оно постоянно синтезируется и метаболизируется в организме любого животного, причем в большом количестве, и, по-видимому, обладает очень низкой токсичностью. В опытах на крысах было показано, что доза альфа-кетоглутарата, при которой у крыс не наблюдается никаких негативных эффектов, составляет 1 г на 1 кг массы тела^[460]. Мне не удалось обнаружить значений полулетальной дозы этого вещества (сколько его нужно съесть крысам, чтобы половина из них погибла от отравления), но даже доза в 5 г на килограмм массы тела не опасна для жизни этих грызунов^[453].

В отличие от рапамицина, альфа-кетоглутарат — вещество достаточно дешевое и доступное и, похоже, не подавляет работу иммунной системы. Исследование, показавшее, что альфа-кетоглутарат продлевает жизнь круглым червям, было опубликовано в 2014 году, и опытов на грызунах провести на данный момент не успели. Едва ли мы получим аналогичное увеличение продолжительности жизни на 50% у млекопитающих, но

ожидать, что эффект от принятия альфа-кетоглутарата будет сопоставим с эффектом рапамицина (продление жизни на 10–15%), думаю, можно.

Сегодня альфа-кетоглутарат активно изучается как эффективный антидот от отравления цианидами^[461–463], как средство против повреждений клеток в условиях нехватки кислорода^[464] и как средство для ускоренной регенерации тканей при ожогах^[465–467]. Он уже имеется в коммерческой продаже, чаще всего в форме креатин альфа-кетоглутарата, орнитин альфа-кетоглутарата или аргинин альфа-кетоглутарата, хотя есть и другие варианты. Но рекламируется он не как препарат для продления жизни, а как пищевая добавка для спортсменов, призванная улучшить результаты физических тренировок.

Что забавно, я бы не спешил делать выводы о том, выполняет ли альфа-кетоглутарат обещанные функции в области спорта. В одном исследовании действительно был обнаружен долгосрочный эффект от тренировок при длительном использовании альфа-кетоглутарата (12 г в день на протяжении восьми недель)^[468]. В другом исследовании прием препарата не влиял на физические способности человека^[469]. Авторы третьего исследования показали, что аргинин альфа-кетоглутарат в краткосрочной перспективе негативно сказывается на мышечной выносливости, и усомнились в целесообразности его приема перед тренировками^[470]. В четвертом исследовании с помощью орнитин альфа-кетоглутарата пытались нарастить мышечную массу больным ВИЧ и получили одинаковое улучшение в экспериментальной и контрольной (плацебо) группе^[471].

Многие существующие на рынке пищевые добавки с альфа-кетоглутаратом содержат не только альфа-кетоглутарат, но и другие вещества. Безопасность некоторых из них стоит под вопросом. Были описаны случаи серьезных побочных эффектов, возникших после приема пищевых добавок с альфа-кетоглутаратом определенных производителей^[472–474]. Это не означает, что сам альфа-кетоглутарат опасен для здоровья, но, возможно, стоит подождать пару лет, чтобы ученые убедились в том, что этот препарат действительно продлевает жизнь не только червей, но и грызунов, и разобрались с безопасными дозами и формами употребления.

Не только ингибиторы TOR способствуют долголетию. В начале книги я писал про ГМ помидоры, богатые антоцианами. Их массовое производство могло бы предотвратить развитие ряда заболеваний. Напомню, что мышам, которых кормили такими ГМ помидорами, удалось

продлить жизнь на 25%^[8], а также что повышенное употребление антоцианов, по-видимому, предотвращает возникновение некоторых форм рака^[5], сердечно-сосудистых заболеваний^[6] и ожирения^[7]. Другие продукты, богатые антоцианами, тоже способствовали долгожительству модельных организмов, например, экстракт «фиолетовой» пшеницы увеличивал продолжительность жизни круглых червей примерно на 10%^[475]. Эпидемиологические исследования указывают на то, что активное потребление фруктов и овощей может снижать смертность у людей, хотя до конца не ясно, в чем именно заключается причинно-следственная связь^[476].

Еще одно вещество, на которое стоит обратить внимание в связи с продлением жизни, — гормон мелатонин, регулирующий суточные ритмы. Его пьют перед сном для лечения бессонницы или для более быстрого привыкания к смене часовых поясов при перелетах. Избыток света мешает образованию мелатонина, который производится преимущественно ночью. В одном исследовании пересадка эпифиза — железы, производящей этот гормон, — от молодых мышей к старым увеличила продолжительность жизни последних на 12% и замедлила старение^[477].

В большинстве экспериментов на грызунах прием мелатонина продлевал жизнь, в некоторых эффекта не наблюдалось, но были исследования, где мелатонин, наоборот, сокращал жизнь^[478]. Подобные расхождения могут быть связаны как с методологическими ошибками исследований, так и с использованием неодинаковых модельных организмов. Хотя однозначных выводов о том, полезен ли мелатонин и продлевает ли он жизнь, сделать пока не получается, это очень дешевое вещество, поэтому некоторые люди начали ставить не совсем научные эксперименты на себе и пьют этот гормон. Возможно, систематически изучая этих людей, мы узнаем, как подобная терапия сказывается на здоровье человека^[479] (хотя, конечно, методологически это не совсем корректный подход — люди, принимающие мелатонин, могут отличаться по множеству других показателей). Лично мне кажется, что здесь, как и во многих других примерах, нужны более тщательные исследования на животных.

Мы видим, что теоретически возможно увеличить продолжительность жизни человека путем изменения диеты и употребления определенных препаратов. Увы, мы не можем ждать, пока будут проведены полноценные клинические испытания подобных веществ на людях. Проблема не только в том, что старение юридически не считается «заболеванием», что затрудняет проверку геропротекторов, но еще и в том, что такие исследования займут

десятки лет. За это время мы все успеем постареть, поэтому некоторые отважные люди и идут на риск, испытывают на себе препараты, эффективность и безопасность которых окончательно не доказана.

Генная терапия тоже предлагает определенные подходы к продлению жизни. Как я уже писал, долголетие тесно связано с генами. В лабораториях получены мутантные круглые черви, живущие почти в десять раз дольше обычных!^[480] Но можно ли изменить какие-нибудь гены уже взрослого организма, чтобы превратить его в долгожителя? В 2012 году в журнале *EMBO Molecular Medicine* вышла статья о том, что доставка гена теломеразы в клетки мышей с помощью аденовируса существенно продлевает их жизнь. Мыши, получившие генную терапию в возрасте одного года, жили на 24% дольше. Эффект был обнаружен и для старых мышей (в возрасте двух лет) — они жили на 13% дольше^[481]. Вирус, который использовался для доставки гена, был широкого профиля, то есть заражал самые разные клетки. Удивительно, что генная терапия, по утверждению авторов исследования, не привела к увеличению риска раковых заболеваний (хотя в данном случае это ожидалось).

Важно не только долго жить, но и сохранять при этом молодость и возможность вести привычный образ жизни.

Генная терапия позволяет лечить некоторые возрастные заболевания, например эректильную дисфункцию. Считается, что в ряде случаев это заболевание связано с возрастным увеличением количества активных форм кислорода, нарушающих работу кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры в эректильной ткани. Еще в 2003 году ученые додумались ввести с помощью аденовируса ген фермента, нейтрализующего активные формы кислорода, и добились замедленного старения полового члена у крыс^[482].

Были предложены и другие подходы, основанные на методах генной терапии и призванные замедлить старение иммунной системы^[483], нервной системы^[484], двигательной системы^[485], сердечной мышцы^[486], сосудов^[487] и так далее. Во всех случаях удавалось добиться положительных изменений на стареющих грызунах. Оказалось, что можно бороться даже со старческим накоплением лишнего веса^[486]. Как и все остальные методы генной терапии, эти подходы пока еще носят экспериментальный характер, но через десять — двадцать лет они, вероятно, войдут в практику и станут доступны многим.

В 2013 году вышла статья в журнале *Nature*, где была показана возможность увеличить продолжительность жизни мышей на 23% с

помощью генной терапии, направленной на изменение работы клеток гипоталамуса. Гипоталамус с гипофизом — важные отделы мозга, участвующие в гормональной регуляции организма. С возрастом в гипоталамусе начинают активнее работать некоторые гены, из-за чего снижается производство гормона гонадолиберина. Этот гормон запускает выработку гонадотропных гормонов передней доли гипофиза, способствующих регуляции работы половых желез. С возрастом количество этих гормонов падает, но если падение остановить (подавив работу упомянутых генов), то можно замедлить старение — так утверждают авторы работы^[488].

Еще одно направление, в котором ведутся исследования по продлению жизни, — использование стволовых клеток. Наличие функциональных делящихся стволовых клеток является необходимым условием для обновления старых клеток организма, выходящих из строя. Логично предположить, что старение стволовых клеток может быть одной из причин старения организма в целом. В 2011 году в журнале *Nature* вышла статья, в которой было показано, что пересадка стволовых клеток старым мышам от молодых особей замедляет старение и продлевает жизнь первых на 16%^[489]. Пересадка стволовых клеток от старых мышей аналогичного эффекта не давала.

В 2014 году вышла статья, авторы которой хирургически объединяли кровеносные системы молодых и пожилых мышей. Было показано, что это приводит к частичной отмене изменений в мозге, связанных со старением^[490]. Это еще один аргумент в пользу предположения, что старение организма связано со старением его стволовых клеток. Так что, возможно, вампиры близко подошли к секрету долголетия — только молодую кровь нужно не пить, а вводить внутривенно (не пытайтесь это делать самостоятельно!).

Откуда взять молодые стволовые клетки? Наиболее универсальными и молодыми являются эмбриональные стволовые клетки. Используя их, китайские ученые в 2006 году смогли ускорить регенерацию поврежденного спинного мозга крысы. Стволовые клетки, помещенные в нервную систему грызунов, превращались в глиальные клетки, снабжающие нейроны питательными веществами или изолирующие их отростки (для лучшего проведения сигналов)^[491]. До этого превращение эмбриональных стволовых клеток в различные клетки мозга было предложено как метод лечения различных нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона^[492]. Это новое направление

терапии находится сейчас на стадии клинических испытаний^[493].

В том же 2006 году ученые из Калифорнии опубликовали в журнале *Nature Biotechnology* статью о том, что им удалось видоизменить эмбриональные клетки человека и заставить их производить инсулин и другие гормоны^[494]. Надежда была на то, что такие клетки можно будет пересадить больным диабетом первого типа (у которых нарушено производство инсулина) и вылечить их. Несмотря на определенный прогресс в этой терапевтической области, надежный и безопасный подход к лечению данного заболевания остается делом будущего^[495].

Развитие подобных клеточных технологий сталкивается с рядом этических ограничений по использованию стволовых клеток эмбрионов. Еще одна проблема связана с тем, что стволовые клетки, которые мы пересаживаем, не должны вызывать иммунного ответа. В качестве решения предложены подходы терапевтического клонирования. Как и при обычном клонировании, ядро клетки человека помещается в яйцеклетку без ядра. Полученная клетка делится в пробирке и служит источником эмбриональных стволовых клеток.

Наряду с терапевтическим клонированием в последнее время развиваются и другие методы получения эмбриональных стволовых клеток. К ним относятся разработки, связанные с «репрограммированием» клеток. В 2006 году в журнале *Cell* вышла статья японских ученых Казутоси Такахаси и Синья Яманаки, которая с тех пор успела набрать более двенадцати тысяч цитирований. Исследователи показали, что можно превратить обычную клетку соединительной ткани в стволовую^[496] с помощью генной терапии. Достаточно ввести в клетки четыре гена, которые, по-видимому, в клетках соединительной ткани выключены. Переносимые стволовые клетки можно также улучшать с помощью генной инженерии (например, устранять в них какие-то наследственные дефекты).

Еще один способ получить пригодные для трансплантации стволовые клетки — брать у развивающегося зародыша эмбриональную клетку «про запас». Это не поможет тем, кто уже родился, но может помочь следующим поколениям. Когда ребенок родится, у него будет культура собственных эмбриональных клеток, которые в более позднем возрасте можно будет при необходимости использовать в терапевтических целях.

Некоторые стволовые клетки можно получать из пуповинной крови. Это тоже не столько поможет взрослым, сколько новорожденным детям в их последующей жизни^[497]. Здесь нужно сделать ряд оговорок. Кроветворные клетки из пуповинной крови отличаются от эмбриональных

стволовых: из них получается лишь ограниченный набор типов клеток. Показана возможность использования таких клеток при лечении некоторых заболеваний (лейкемия, лимфома, ряд наследственных болезней — помните, мы обсуждали генную терапию с использованием клеток пациента?). Определенные успехи достигнуты и в исследованиях по лечению других заболеваний (например, диабета первого типа^[498] и некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе любимой доктором Хаусом красной волчанки^[499], повреждений спинного мозга^[500] и не только).

Существуют банки пуповинной крови, предлагающие сохранить стволовые клетки пуповины, но, учитывая высокую стоимость услуги, это не всегда выгодное предложение. Вероятность, что клетки помогут вылечить ребенка или продлить ему жизнь, имеется, но она довольно призрачная. Кроме того, можно ожидать, что со временем (пока ребенок повзрослеет) появятся другие способы получения стволовых клеток. Практический совет такой: если стоимость данной услуги не вызывает вопросов «стоит ли делать» — делайте, может пригодиться. Если же возникает ощущение, что это дорого, — лучше потратить деньги на что-то более полезное. Есть масса лекарств и медицинских процедур, которые скорее пригодятся и тоже потребуют финансовых вложений.

Стволовые клетки, как я уже упоминал, могут быть использованы для создания целых органов, в том числе и с применением 3D печати. Это замечательная технология, про которую я не пишу подробно лишь по той причине, что мне сложно передать в должной мере ее значимость. Мы берем клетки и печатаем из них орган! Что к этому еще добавить? Но наиболее фантастичная форма терапевтического клонирования — выращивание тела, лишённого центральной нервной системы, для последующей пересадки в него мозга стареющего человека.

Хотя опытов по пересадке мозга человека или выращивания безголовых человеческих тел на ближайшее время не запланировано, некоторые ученые рассматривают возможность в скором времени научиться пересаживать человеческую голову на тело донора (мозг которого погиб в результате травмы или какого-то заболевания)^[501]. В каком-то смысле это правильнее называть «пересадкой тела на свежую голову».

Попытки отделить голову от тела с сохранением работы мозга начались еще в начале прошлого века. В 1928 году советский ученый Сергей Брюхоненко, разработавший аппарат искусственного

кровообращения, смог в течение нескольких часов сохранять отрезанную голову собаки в сознательном состоянии на системе искусственного жизнеобеспечения. В 1954 году советский трансплантолог Владимир Демихов пришил голову щенка к спине взрослой собаки, получив двухголового пса. В 1973 году американский нейрохирург Роберт Уайт в течение двух суток сохранял живым изолированный мозг обезьяны, а в 1979 году сумел перенести голову одной обезьяны на тело другой. Пересаженная голова не могла управлять новым телом, но иннервация мышц головы сохранилась. Обезьяна даже укусила ученого. Восстановление иннервации тела — одна из самых существенных проблем такой операции, но не единственная. Давайте рассмотрим, с какими препятствиями столкнется на своем пути врач, желающий осуществить такую операцию на человеке, и можно ли их преодолеть.

Начнем с простого: при пересадке любых органов есть риск отторжения со стороны иммунной системы. Используя генетические тесты, можно подобрать донора таким образом, чтобы минимизировать этот риск. Кроме того, существуют препараты, подавляющие действие иммунной системы и увеличивающие вероятность успешной трансплантации. Известна масса примеров успешных пересадок сердца, печени, руки, челюсти и даже лица. Таким образом, проблема отторжения легко преодолевается.

Не погибнет ли во время операции мозг? Клетки мозга чувствительны к нехватке кислорода. Через пять — десять минут после остановки кровотока мозгу грозят необратимые повреждения или смерть. По-видимому, эту проблему тоже можно обойти: опыты на собаках показали, что, если мозг охладить примерно до десяти градусов, его клетки могут прожить около полутора часов без серьезных последствий^[502].

Сможет ли человек дышать после операции? Дыхательный центр находится в продолговатом мозге, поэтому при отделении головы от донорского тела дыхание остановится, а значит, телу потребуются подключение к дыхательному аппарату. Присоединение другой головы не гарантирует, что тело когда-нибудь начнет самостоятельно дышать, и это существенный недостаток подобной операции.

Сможет ли пересаженный мозг управлять новым телом? Ранее ученым удавалось пересаживать участки эмбрионального мозга от одного вида птиц другому виду, меняя их поведение^[503]. После пересадки руки периферические отростки нервных клеток прорастают со временем в нее, и она обретает чувствительность и способность двигаться. Эти

эксперименты говорят о том, что у нервной системы есть определенный потенциал для срастания и восстановления, однако налаживание связи между спинным и головным мозгом от двух разных людей представляется проблематичным.

Когда актер Кристофер Рив, игравший супермена, упал с лошади и сломал позвоночник, он утратил способность управлять мышцами ниже шеи. Медицина так и не смогла восстановить связь между головным и спинным мозгом актера, а ведь это были части тела одного человека, а не двух разных людей. С другой стороны, характер повреждения спинного мозга во время аккуратной хирургической операции может быть совсем иным — вместо грубой травмы будет аккуратный и ровный разрез ножом. Но насколько это облегчит восстановление иннервации, до сих пор непонятно.

Некоторые исследования показывают, что необратимое повреждение спинного мозга происходит не сразу после травмы, а через некоторое время. Если операцию провести быстро, то шансы на успех могут вырасти. Кроме того, ставятся предварительные эксперименты на крысах, показывающие, что вещество полиэтиленгликоль позволяет некоторым нервным волокнам прорасти через зону перерезки спинного мозга^[504].

Несмотря на вышеупомянутые ухищрения, едва ли при соединении головного и спинного мозга восстановятся все нервные связи. Есть надежда, что, если прорастет хотя бы небольшая доля нервных отростков, этого может быть достаточно для простой локомоции, такой как ходьба. Еще в шестидесятых годах ученые из НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ и Института проблемы передачи информации РАН открыли локомоторный центр в мозге и показали, что головной мозг не управляет каждым отдельным моторным нейроном спинного мозга, а активирует уже заложенные в нем нейронные сети. Это можно сравнить с автомобильным управлением: вы не управляете каждым цилиндром, а просто жмете на газ.

Складывается следующее впечатление: на современном уровне развития технологий пересадка тела к голове возможна, но восстановление нервных соединений маловероятно (в опытах на животных это сделать пока не удавалось). Отдельно стоит упомянуть возможность пересадки не только головного, но и спинного мозга с выходящими из него нервами. Такая операция, несомненно, будет технически сложнее, но зато регенерация периферических нервов у людей вполне осуществима, как показывает успешный опыт пересадки рук^[505] и других конечностей.

Мне кажется, что, если мы захотим шагнуть дальше в попытке помочь умирающим или парализованным людям, нам придется обратиться за помощью к технике. Конечно, заманчивая идея пересадки сознания человека в компьютер (как это было сделано в фильме «Робот по имени Чаппи»), по-видимому, еще далека от воплощения, но определенные успехи в попытках совместить человека с электронными и механическими устройствами, помогающими восполнить некоторые утраченные функции или расширить возможности нашего тела, уже достигнуты.

В 2015 году в журнале *Science* вышла статья, в которой было показано, что моторную активность мышей с поврежденным спинным мозгом можно частично восстановить с помощью электронного устройства-посредника, передающего сигналы от головного мозга на спинной^[506]. Сейчас активно разрабатываются механические протезы и устройства, позволяющие напрямую управлять сигналами головного мозга^{[507][508]}. Это значит, что, даже если у человека не получится контролировать тело через спинной мозг, он все же сможет взаимодействовать с окружающим миром — возможно, даже самостоятельно передвигаться.

Современные технологии могут заменить нам и некоторые органы чувств. В 2010 году молодая художница Эмили Госсье была сбита автомобилем. В результате травмы оптического нерва она утратила зрение. Сегодня девушка снова видит, но уже не с помощью глаз. Технология называется *BrainPort* — это очки с камерой, визуальный сигнал от которой поступает на специальное устройство, расположенное на языке (где у нас очень много чувствительных клеток). Со временем слепые люди привыкают к устройству и учатся превращать покалывания языка в зрительный образ. Конечно, это не полноценное зрение, но Эмили теперь не только ориентируется в пространстве — она даже рисует.

Станислав Лем называет расширение возможностей человека с помощью технологий автоэволюцией. Обсуждение критики данного подхода встречается в его фантастическом произведении «Осмотр на месте». Вот что говорит один из персонажей о последствиях злоупотребления автоэволюцией и связанных с ней парадоксах.

«Каждый хотел бы, чтобы у него был красивый и умный ребенок. Но никто не желает, чтобы его ребенком была умная и прекрасная цифровая машина, пусть даже она будет в сто раз умнее и здоровее живого ребенка. Между тем программа автоэволюции — это скользкая покатая плоскость без ограничителей, ведущая в пропасть нонсенов. На первой стадии эта программа скромна — она ставит целью всего лишь устранение генов,

снижающих жизнестойкость, служащих причиной увечий, наследственных изъянов и т. д. Но такое усовершенствование не может остановиться в однажды достигнутой точке: даже самые здоровые заболевают, даже самые умные на старости лет впадают в маразм.

Ценой, которую придется заплатить за устранение и этих изъянов, будет постепенный отход от природного, сформировавшегося эволюционно плана устройства организма. Тут в автоэволюционной деятельности появляется парадокс лысого. Выпадение одного волоса еще не означает появления лысины, и нельзя сказать, сколько волос должно выпасть, чтобы она появилась. Замена одного гена другим не превращает ребенка в существо иного вида, но нельзя указать, где, в какой момент возникает новый вид.

Дальнейшие шаги ведут к появлению существа, устроенного, может быть, куда гармоничнее, гораздо лучше переносящего удары и беды, чем человек или энцианин, гораздо более всестороннего, разумного, ловкого, долговечного, а в пределе — даже бессмертного благодаря периодической замене сработавшихся органов, включая органы восприятия, существа, которому нипочем любая среда, любые убийственные для нас условия, которое не боится ни рака, ни голода, ни увечья, ни старческого увядания, потому что совсем не стареет; словом, это будет существо, усовершенствованное до предела благодаря перестройке всего материала наследственности и всего организма, — с одной-единственной оговоркой: на человека оно будет похоже не больше, чем цифровая машина или трактор».

Цитируя столь выдающегося футуролога и фантаста, я не могу оставаться в рамках строгой науки, как пытался делать на протяжении всей книги. Кроме того, чтобы разобраться в кажущихся парадоксах автоэволюции, нам придется посмотреть и на прошлое, и на современное положение вещей и даже заглянуть в будущее. Если говорить о прошлом, то мы сами — наследники одноклеточных форм жизни. Нас и наших предков, живших сотни миллионов лет назад, разделяет колоссальная пропасть. Безусловно, мы и они — совершенно разные виды.

Настоящее показывает, что принадлежность к нашему виду недостаточна, чтобы заслуживать любви и уважения. Взгляните на религиозных фанатиков «Исламского государства», отрезающих людям головы. Мне стыдно, что они являются представителями моего вида, с генами, похожими на мои. Без малейших сомнений я бы предпочел передать планету машинам или карликовым шимпанзе.

Что касается усыновления цифровых машин, так многие люди и так

радостно этим занимаются! Люди усыновляют не только машины, но и идеи, делая их смыслом собственной жизни. Одни оставляют после себя детей, другие предпочитают оставить книги, фильмы и новые технологии, причем последнюю группу людей мы уважаем и ценим куда больше, чем тех, кто может похвастаться лишь собственной плодовитостью.

Заглянем в будущее и предположим, что для продления нашей жизни действительно придется использовать роботизированные протезы, модифицировать некоторые гены, заменять органы на искусственные, напечатанные на 3D-принтерах. Возможно, что при этом мы утратим часть своей человечности. Но неужели телесная оболочка имеет столь большое значение? Мы охотно играем в компьютерные игры, где управляем двухмерными или трехмерными аватарами, причем некоторые люди так погружаются в виртуальные вселенные, что перестают проявлять к своей телесной оболочке всяческий интерес, лишь сетуя на те неудобства, которые доставляют им базовые биологические потребности.

Да и ради чего вся эта борьба за сохранение неизменности тела? Не стоит ожидать, что, если люди откажутся от технологий, они законсервируются и перестанут меняться. Существа, которые будут жить на этой планете через сотни миллионов лет, в любом случае будут лишь отдаленно напоминать современных людей, как мы лишь отдаленно напоминаем первых млекопитающих или первых одноклеточных, потомками коих являемся. Но долгосрочная перспектива не имеет значения ни для кого из нас, если мы умрем, — а это скорая и неизбежная судьба каждого, если развитие технологий замедлится или остановится. Именно поэтому так важно, чтобы как можно больше людей помогали (хотя бы косвенно!) развитию науки. Только так у нас, наших детей или внуков может появиться шанс одержать триумф над смертью.

Американский физик и программист из Гарварда и Массачусетского технологического института Алекс Висснер-Гросс и его соавтор предложили необычное определение интеллекта в статье, опубликованной в журнале *Physical Review Letters*^[509]. В работе говорится, что интеллект направлен на максимизацию свободы действий в будущем или, если изъясняться более сложным языком, на максимизацию производства энтропии (меры неупорядоченности системы) в некоторой долгосрочной перспективе.

Позволю себе следующее развитие этой идеи: наука и технологический прогресс — это постоянное расширение наших возможностей влиять на окружающую среду и на собственную жизнь. Сегодня, если бы мы захотели, то, используя имеющийся ядерный

потенциал, могли бы уничтожить почти всю жизнь на планете. А вместо этого мы можем разрешить жизни развиваться дальше. Разумный человек не только никогда не допустит необратимой ядерной катастрофы (ведь обратного пути уже не будет), но и не откажется от технологии, позволяющей ему изменить направление истории.

Пока человек жив, он всегда может выбрать смерть, но если человек умер, его уже не вернуть к жизни. Поэтому стремление к долголетию является стремлением разумным.

Но даже такое поведение, как защита исчезающих животных, создание Красной книги и заповедников, кажется абсолютно естественным для существа, наделенного интеллектом: разнообразие видов нужно поддерживать, а избавиться от лишних всегда успеем.

Сама эволюция направлена на создание разнообразия форм живых организмов, занимающих всевозможные экологические ниши. Даже если условия жизни на Земле сильно изменятся в результате падения астероида или иной планетарной катастрофы, высока вероятность того, что из миллионов видов найдутся те, которые сумеют приспособиться и не вымрут. Жизнь продолжится, и в этом смысле сама жизнь «разумна».

Люди, выступающие против науки и технологического прогресса, принципиальные противники генной инженерии, вакцин, ядерной энергетики и синтетической биологии, по моим субъективным ощущениям, нередко становятся жертвами слепого подчинения надуманным авторитетам. При этом они ставят под угрозу как собственную свободу мышления, так и творческую свободу всего человечества. К счастью, исследования показывают, что люди с каждым поколением становятся все умнее и умнее^[510] (это явление даже получило название — эффект Флинна), а значит, общественное принятие новых технологий, будь то клонирование или использование роботизированных протезов, — лишь вопрос времени.

Заключение

Фантаст и футуролог Артур Кларк писал, что любая достаточно развитая технология неотличима от магии. По-видимому, современные биотехнологии достигли столь высокого уровня развития, что деятельность генного инженера оказалась для многих неотличимой от деятельности колдунов. Мне даже доводилось слышать, как некоторые противники науки называют ученых именно этим словом и даже предлагают их сжечь. Мне кажется, что основная причина неприятия современных биотехнологий — страх человека перед неизвестным.

Я попытался показать, что за генной инженерией не стоит никакой мистической силы, что ученые прежде всего раскрыли и научились использовать существующие в природе молекулярные механизмы. Современные биотехнологии представляют подходы к улучшению качества продуктов питания, защите окружающей среды, сохранению вымирающих видов, лечению заболеваний и продлению жизни человека. Продолжая цитировать Артура Кларка: «Единственный способ обнаружения пределов возможного состоит в том, чтобы отважиться сделать шаг в невозможное». Кто знает, чего мы сможем достичь благодаря биотехнологиям будущего?

Конечно, любые технологии могут быть использованы как во благо, так и во вред, но это проблема не технологии, а человечества, которое умудряется превратить в оружие даже самые безобидные изобретения. В комедийном боевике «Пристрели их!» главный герой изощренно убивает своих врагов самой обычной морковкой. Уж не знаю, утешало ли кого-то, что морковь выращивалась «органическим» образом на чердаке, а не на полях *Monsanto*. Даже по сравнению с таким изобретением, как колесо, которое служит перемещению ракетных установок и других видов вооружения, генная инженерия находится в выигрышном положении: на данный момент неизвестно, чтобы она использовалась в целях уничтожения людей.

Можно критиковать корпорации, зарабатывающие на биотехнологиях, но стоит понимать, что корпорации возникают в любой сфере, где возможно получение дохода. Бороться нужно не с научными разработками, а с монополиями, злоупотреблением патентным правом, социальным неравенством и предрассудками. Независимо от того, верите вы в светлое будущее человечества или нет, не становитесь жертвами страха, вызванного незнанием. Приобщайтесь к научным открытиям, занимайтесь

наукой и делитесь полученным знанием с другими. А если кто-то попытается сказать, что генная инженерия или иные биотехнологии не нужны или слишком опасны, — дайте им эту книгу.

Приложение

Ответы на вопросы студентов гуманитарных факультетов

Что делать, если преподаватель по международным отношениям считает, что некоторые нации — генетически модифицированные? Можно ли модифицировать целую нацию?

Если даже министр культуры страны допускает высказывание, что у целой нации есть лишняя хромосома, такая странная позиция преподавателя не очень удивляет. С одной стороны, у представителей всех народностей и наций есть гены каких-нибудь вирусов, а также мутации, отличающие нас друг от друга и от общих предков. В этом смысле все мы — ГМО. С другой стороны, генная инженерия появилась намного позже, чем сформировались существующие нации. Теоретически в будущем мы могли бы создать генетически модифицированных людей, и со временем они могли бы образовать новую нацию. Но кому и зачем это нужно?

Повышает ли ГМО аппетит? От ГМО может возникать зависимость?

ГМО, существующие на рынке, не отличаются от обычных организмов такими качествами. Но теоретически можно создать ГМО, повышающие или понижающие аппетит. Можно также создать ГМО, содержащие какое-нибудь наркотическое вещество. Но зачем создавать, когда уже есть готовое? Самый обычный «натуральный» табак и так содержит никотин, вызывающий зависимость.

Можно ли сделать так, чтобы ветчина росла на дереве?

Это из области теоретически достижимой научной фантастики. Скорее всего, такое дерево будет химерой: у него будут как растительные клетки, производящие питательные вещества путем фотосинтеза, так и клетки животных, растущие за счет усвоения этих питательных веществ. Но как сделать такое дерево на практике, мы пока не представляем. Самое близкое — чудо-растение, которое получено путем прививания помидора к картошке. У него съедобны и «вершки», и «корешки». И оно совершенно натурально!

Почему невозможно, чтобы у меня в желудке росло растение, питающееся энергией, которую я вырабатываю, или от Солнца? Оно могло бы само меня кормить!

Если растение будет расти в желудке, оно не сможет получать солнечный свет, необходимый для фотосинтеза, — придется вставить туда еще и лампочку, излучающую в нужном диапазоне, и подключить ее к источнику электропитания. Растение, которое питается энергией, вырабатываемой человеком и одновременно кормит человека, — это какой-то биологический вечный двигатель! Природа давно бы его изобрела, если бы это было возможно, но, увы, законы физики не позволяют. Зато у людей в кишечнике живут бактерии, которые, с одной стороны, частично употребляют пищу, которую мы едим, а с другой — являются для нас источником некоторых витаминов и других питательных веществ. Такие взаимоотношения с элементами симбиоза теоретически возможны и с гипотетическими растительными клетками.

Если взять мои гены и вырастить на их основе зерна, фрукты, всяких животных, чтобы я их ел, буду ли я жить вечно?

Вы можете перенести свои гены в геномы каких-нибудь растений. Жить вечно от этого вы не станете, но растения с вашими генами смогут жить долго и, вероятно, передадут эти гены своим потомкам. Впрочем, через несколько поколений потомки деревьев могут утратить эти гены, если они не будут им полезны.

Почему ГМ растения не освободят от рабства фотосинтеза?

В природе есть хищные и паразитические растения. Например, росянка и венерина мухоловка питаются насекомыми. Вы хотите получить растение, питающееся кровью, как в фильме «Лавка ужасов»? Кроме того, у некоторых одноклеточных вроде малярийного паразита, который питается содержимым наших эритроцитов, по-видимому, были фотосинтезирующие предки. Если, несмотря на это, вам все еще хочется освободить растения от рабства, то милости просим пройти обучение на генных инженеров.

Кстати, эволюционное появление хищного картофеля описано в произведении Станислава Лема «Звездные дневники Иона Тихого», «Путешествие 25-е». Рекомендую к прочтению!

Почему бы биологам не придумать слово, которое звучит не так отрицательно, как «ГМО»?

Я предлагаю избавиться от этого слова вовсе, ибо оно малоинформативное. Но направленно изменить язык, убрать слово из употребления или заменить другим, по-видимому, сложнее, чем изменить геном живого организма.

В школе я задавал своей учительнице по биологии вопрос про ГМО, и она не смогла на него ответить. Можно ли таким учителям преподавать биологию?

Все зависит от характера заданного вопроса. К тому же лучше учительница, которая не знает, как ответить на вопрос про ГМО, чем учительница, которая повторяет известные неграмотные страшилки. Лучше всего подарить учительнице эту книгу.

Что будет, если младенца кормить ГМ молоком? Будет ГМ младенец? Чем ГМ младенец будет отличаться от обычного младенца?

Если речь о материнском ГМ молоке, то младенец уже, скорее всего, генетически модифицирован вслед за своей матерью — от рождения. Молоко ГМ коровы в общем случае никак не скажется на геноме младенца.

Отличаются ли друг от друга ГМО в разных странах? Китайские ГМО лучше американских? Производители ГМО всех стран сотрудничают друг с другом?

ГМО бывают очень разными и создаются для различных целей, поэтому сложно сравнивать одни ГМО с другими. Коммерческие производители ГМО конкурируют друг с другом, как и в любой другой области. Государственные научные институты, производящие ГМО, наоборот, часто сотрудничают.

Можно ли регулировать вопросы секса с помощью генной инженерии? Можно ли сделать генно-инженерную виагру?

В главе 14 я описал ГМ мышей, у которых возникает эрекция, если на их гениталии посветить синим цветом. Теоретически генная терапия может лечить некоторые заболевания, связанные с нарушением репродуктивной функции, в том числе и проблемы с эрекцией, но на людях таких опытов пока не ставили.

Можно ли сделать генетически некалорийный шоколад?

Менее калорийный — можно. Дерево какао можно генетически модифицировать и изменить состав получаемого из его семян шоколада.

Однако на данный момент непонятно, как именно нужно изменить геном дерева для улучшения качеств шоколада. Если вам это интересно, вы можете заняться исследованием этого вопроса. Это неплохая идея как для научного проекта, так и для коммерческого.

Можно ли генетически модифицировать мою бывшую, чтобы, например, у нее выросли рога?

Я настоятельно рекомендую не обижать девушек и не заражать их вирусами, которые модифицируют геном (или какими-либо другими вирусами). Лучше найдите себе другую девушку, а первую оставьте в покое.

Возможно ли, что в будущем люди станут лечиться от несчастной любви с помощью ГМО? Можно ли будет изобрести ГМО, притупляющий чувство вины? Получилось бы заставить Сталина не быть таким агрессивным с помощью ГМО?

Подходы в области оптогенетики, упомянутые в главе 14, позволяют воздействовать на отдельные нейроны и активировать их вспышками света. На мышах такие подходы позволили создавать ложные воспоминания. Если отбросить в сторону этическую сторону вопроса, то теоретически в будущем будет возможно редактирование памяти человека и его ощущений, однако перед этим потребуется еще огромное количество исследований. Если бы эти технологии существовали во времена Сталина, можно было бы отредактировать память вождя и убедить его в том, что он уже расстрелял всех, кого надо. Помогло бы это? Не знаю.

Вчера из надежного источника узнала, что гены мидий и осьминогов несовместимы с генами человека, поэтому их употребление приводит в дисбаланс генетический код человека и может привести к генетическим мутациям.

Источник такой информации не может быть надежным. Нет такого понятия, как «баланс генетического кода». Обсуждать совместимость генов имеет смысл только в контексте существования комбинаций генов или их вариантов в геноме организма, совместимых или несовместимых с его жизнью. Мидии, осьминоги и другие объекты кулинарии иногда вызывают аллергию. Это не связано с мутациями, а связано с чрезмерным иммунным ответом нашего организма на определенные белки, которые могут быть у мидий, осьминогов и т. д. Генная инженерия может помочь в создании гипоаллергенных мидий и осьминогов.

Можно ли беременной женщине потреблять ГМО? Можно ли употреблять ГМО на первых месяцах беременности, страшнее ли это курения? Что будет, если отец во время зачатия употреблял ГМО? Какова вероятность рождения мутанта?

Существующие на рынке ГМО употреблять не опаснее, чем любые другие продукты, в том числе и во время беременности. А вот от курения рекомендую воздержаться (причем не только во время беременности). Эта вредная привычка негативно сказывается на здоровье матери и плода.

Можно ли генетически модифицировать труп?

Можно модифицировать оставшиеся в живых клетки.

Вы не слышали про работы Ванессы Прескотт о трансгенном горохе? Что там было?

В Австралии существует проблема: долгоносики поедают горох. Поэтому разработали трансгенный горох, вырабатывающий белок — ингибитор фермента альфа-амилазы, необходимого для расщепления крахмала. Этот белок нарушает пищеварение долгоносика (эффективность защиты трансгенного гороха оказалась близка к 100%). Ген, кодирующий этот белок, был позаимствован из обычной фасоли, то есть из съедобного растения, а значит, и сам должен быть съедобным.

В ходе исследований появились основания полагать, что белок, который производится в горохе, отличается от белка из фасоли, кодируемого тем же самым геном. Не аминокислотной последовательностью, а тем, что в разных организмах к нему прикрепляются разные химические группы (например, сахара). Так бывает, и ученые это с легкостью отслеживают.

В исследовании Ванессы Прескотт и ее коллег утверждалось, что употребление трансгенного гороха влияет на некоторые иммунологические параметры мышей^[511]. А не может ли такой белок вызвать аллергию? На основании этих подозрений проект на тот момент был свернут^[512], хотя никакой прямой угрозы для здоровья человека показано не было. Почти десять лет спустя независимая группа исследователей воспроизвела работу Ванессы Прескотт и показала, что у мышей данной линии аллергия возникает в равной степени и на обычную фасоль, и на обычный горох, и на трансгенный горох^[513], то есть выводы исходной работы не подтвердились. До этого в 2011 году вышла статья, в которой было

показано, что все обнаруженные «альтернативные варианты» обсуждаемого белка, которые встречаются в ГМ горохе, также встречаются в разновидностях обычной съедобной фасоли и в других растениях^[514]. Как видите, за безопасностью ГМО следят даже слишком тщательно.

Что будет, если генетически модифицировать попа?

Влияние такого попа на здоровье населения или окружающую среду до конца не изучено. Но, вероятно, он может «убежать» в дикую природу.

Какие есть примеры использования ГМО во вредных целях?

Такие примеры пока не известны.

Могли бы ГМО получиться в процессе эволюции?

Если речь идет о ГМО, существующих на рынке, то в процессе эволюции могли получиться организмы с похожими свойствами, но, скорее всего, они накопили бы массу других генетических изменений в ходе этого длительного процесса.

Можно ли сделать синий томат? Зеленый чеснок?

Запросто.

Можно ли всадить ген стула в банан?

Стул состоит из древесины. Гены из дерева в геном банана перенести можно.

Как широко будут распространены ГМО через несколько лет?

Думаю, что скоро они будут распространены повсеместно.

Могу ли я вырастить дома генномодифицированную капусту?

Вполне.

А наши потомки будут рассказывать своим детям сказки о том, что «когда-то люди ели обычную картошку»?

Я думаю, даже мы успеем рассказать своим потомкам, что «когда-то мы ели обычную картошку».

А как можно связаться с автором?

Например, через его блог <http://scinquisitor.livejournal.com/>

Благодарности

Автор выражает благодарность редакторам, корректорам, рецензентам и научным консультантам, которые помогали в работе над книгой. Прежде всего Евгении Дуге, Михаилу Гельфанду, Асе Казанцевой, Александру Соколову, Сергею Маркову, Екатерине Шутовой, Илье Флямеру, Сергею Березневу, Дмитрию Воронову, Сергею Белкову, а также моим родителям Юрию и Надежде Панчиным. Я благодарен редактору издательства *Corpus* Екатерине Владимировой за ценные литературные поправки и замечания, которые помогли значительно улучшить текст книги. Автор выражает отдельную благодарность художнику Олегу Добровольскому за иллюстрации, сделанные для этой книги.

Я бы не смог написать эту книгу, если бы не школьные и университетские преподаватели, которые на протяжении многих лет делились со мной своими знаниями и поддерживали мой интерес к науке. Прежде всего я благодарен своему учителю биологии Сергею Менделевичу Глаголеву.

Я также хочу выразить благодарность Институту проблем передачи информации РАН, старшим научным сотрудником которого являюсь, за создание благоприятной рабочей атмосферы, позволяющей одновременно заниматься наукой и ее популяризацией.

notes

Список литературы

Lazaris A. et al.: Spider silk fibers spun from soluble recombinant silk produced in mammalian cells. Science 2002, 295(5554):472–6.

Wen H. et al.: Transgenic silkworms (*Bombyx mori*) produce recombinant spider dragline silk in cocoons. *Mol Biol Rep* 2010, 37(4):1815–21.

Gomes S.C. et al.: Antimicrobial functionalized genetically engineered spider silk. *Biomaterials* 2011, 32(18):4255–66.

Maga E.A. et al.: Human lysozyme expressed in the mammary gland of transgenic dairy goats can inhibit the growth of bacteria that cause mastitis and the cold-spoilage of milk. *Foodborne Pathog Dis* 2006, 3(4):384–92.

Wang L.S., Stoner G.D.: Anthocyanins and their role in cancer prevention.
Cancer Lett 2008, 269(2):281–90.

Toufektsian M.C. et al.: Chronic dietary intake of plantderived anthocyanins protects the rat heart against ischemia-reperfusion injury. J Nutr 2008, 138(4):747–52.

Tsuda T. et al.: Dietary cyanidin 3-O-beta-D-glucoside-rich purple corn color prevents obesity and ameliorates hyperglycemia in mice. J Nutr 2003, 133(7):2125–30.

Butelli E. et al.: Enrichment of tomato fruit with health-promoting anthocyanins by expression of select transcription factors. *Nat Biotechnol* 2008, 26(11):1301–8.

Walsh G.: Therapeutic insulins and their large-scale manufacture. *Appl. Microbiol Biotechnol* 2005, 67(2):151–9.

Pipe S.W.: Recombinant clotting factors. Thromb Haemost 2008, 99(5):840–50.

Baxter L. et al.: Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007(1):CD003887.

Hillman J.D. et al.: Modification of an effector strain for replacement therapy of dental caries to enable clinical safety trials. *Appl Microbiol* 2007, 102(5):1209–19.

Chen Z. et al.: Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. J Clin Invest 2014, 124(8):3391–406.

Fedosov S.N. et al.: Human intrinsic factor expressed in the plant *Arabidopsis thaliana*. Eur J Biochem 2003, 270(16):3362–7.

Stein L. et al.: Clinical gene therapy for the treatment of RPE65-associated Leber congenital amaurosis. *Expert Opin Biol Ther* 2011, 11(3):429–39.

Gaspar H.B. et al.: Long-term persistence of a polyclonal T cell repertoire after gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *Sci Transl Med* 2011, 3(97):97ra79.

Brentjens R.J. et al.: CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2013, 5(177):177ra38.

Forsberg C.W. et al.: Integration, stability and expression of the E. coli phytase transgene in the Cassie line of Yorkshire Enviropig. Transgenic Res 2013, 22(2):379–89.

Callaway E.: Glowing plants spark debate. *Nature* 2013, 498(7452):15–6.

Marcus J.M. et al.: Germline transformation of the butterfly *Bicyclus anynana*. Proc Biol Sci 2004, 271 Suppl 5:S263–5.

Ormandy E.H. et al.: Genetic engineering of animals: ethical issues, including welfare concerns. Can Vet J 2011, 52(5):544–50.

Clark S. et al.: Frequency of US emergency department visits for food-related acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127(3):682–3.

Gilissen L.J. et al.: Silencing the major apple allergen Mald 1 by using the RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115(2):364–9.

Gulland A.: Average daily consumption of sugar must be halved, says WHO. BMJ 2014, 348:g2003.

Zemanek E.C., Wasserman B.P.: Issues and advances in the use of transgenic organisms for the production of thaumatin, the intensely sweet protein from *Thaumatococcus danielli*. Crit Rev Food Sci Nutr 1995, 35(5):455–66.

Mahdavi F. et al.: Expression of rice thaumatin-like protein gene in transgenic banana plants enhances resistance to fusarium wilt. *Appl Biochem Biotechnol* 2012, 166(4):1008–19.

Rothemund P.W.: Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns.
Nature 2006, 440(7082):297–302.

Zadegan R.M. et al.: Construction of a 4 zeptoliters switchable 3D DNA box origami. ACS Nano 2012, 6(11):10050–3.

Thrall P.H. et al.: Evolutionary change in agriculture: the past, present and future. *Evol Appl* 2010, 3(5–6):405–8.

Klumper W., Qaim M.: A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops. PLOS ONE 2014, 9(11):e111629.

Fernandez-Cornejo J. et al.: Genetically Engineered Crops in the United States. United States Department of Agriculture 2014, Economic Research Report Number 162.

Lu Y. et al.: Widespread adoption of Bt cotton and insecticide decrease promotes biocontrol services. *Nature* 2012, 487(7407):362–5.

Tripathi S. et al.: Papaya ringspot virus-P: characteristics, pathogenicity, sequence variability and control. Mol Plant Pathol 2008, 9(3):269–80.

Neilson R.: Proposals for the future regulation of biotechnology in Australia. *Melb Univ Law Rev* 1992, 18(3):692–8.

Cohen S.N., Chang A.C.: Recircularization and autonomous replication of a sheared R-factor DNA segment in *Escherichia coli* transformants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973, 70(5):1293–7.

Jaenisch R., Mintz B.: Simian virus 40 DNA sequences in DNA of healthy adult mice derived from preimplantation blastocysts injected with viral DNA. Proc Natl Acad Sci U S A 1974, 71(4):1250–4.

Fraley R.T. et al.: Expression of bacterial genes in plant cells. Proc Natl Acad Sci USA 1983, 80(15):4803–7.

Witthoft M., Rubin G.J.: Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *J Psychosom Res* 2013, 74(3):206–12.

Zubieta J.K., Stohler C.S.: Neurobiological mechanisms of placebo responses. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1156:198–210.

McMillan F.D.: The placebo effect in animals. J Am Vet Med Assoc 1999, 215(7):992–9.

Munana K.R. et al.: Placebo effect in canine epilepsy trials. J Vet Intern Med 2010, 24(1):166–70.

Zulkifli I.: Review of human-animal interactions and their impact on animal productivity and welfare. J Anim Sci Biotechnol 2013, 4(1):25.

de Craen A.J. et al.: Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. BMJ 1996, 313(7072):1624–6.

44. Waber R.L. et al.: Commercial features of placebo and therapeutic efficacy. JAMA 2008, 299(9):1016–7.

45. Bjorkedal E., Flaten M.A.: Interaction between expectancies and drug effects: an experimental investigation of placebo analgesia with caffeine as an active placebo. Psychopharmacology (Berl) 2011, 215(3):537–48.

46. Purves D. et al.: Neuroscience. 2001.

Hrobjartsson A., Gotzsche P.C.: Placebo interventions for all clinical conditions. Cochrane Database Syst Rev 2010(1):CD003974.

McDonald C.J. et al.: How much of the placebo 'effect' is really statistical regression? Stat Med 1983, 2(4):417–27.

Benson H. et al.: Study of the Therapeutic Effects of Intercessory Prayer (STEP) in cardiac bypass patients: a multicenter randomized trial of uncertainty and certainty of receiving intercessory prayer. *Am Heart J* 2006, 151(4):934–42.

Kwok R.H.: Chinese-restaurant syndrome. N Engl J Med 1968, 278(14):796.

Tarasoff L., Kelly M.F.: Monosodium L-glutamate: a doubleblind study and review. Food Chem Toxicol 1993, 31(12):1019–35.

Geha R.S. et al.: Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. J Nutr 2000, 130(4S Suppl):1058S-62S.

Ye X. et al.: Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. Science 2000, 287(5451):303–5.

Romer S. et al.: Elevation of the provitamin A content of transgenic tomato plants. *Nat Biotechnol* 2000, 18(6):666–9.

Paine J.A. et al.: Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nat Biotechnol* 2005, 23(4):482–7.

http://www.levada.ru/sites/default/files/shuvalova_o_otnoshenie_naseleniya

Buchholz U. et al.: German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med* 2011, 365(19):1763–70.

King L.A. et al.: Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 associated with organic fenugreek sprouts, France, June 2011. *Clin Infect Dis* 2012, 54(11):1588–94.

Oliveira M. et al.: Microbiological quality of fresh lettuce from organic and conventional production. Food Microbiol 2010, 27(5):679–84.

Wetzel K. et al.: Comparison of microbial diversity of edible flowers and basil grown with organic versus conventional methods. Can J Microbiol 2010, 56(11):943–51.

Fineschi V. et al.: Histological criteria for diagnosis of amanita phalloides poisoning. J Forensic Sci 1996, 41(3):429–32.

Kiran K.S., Padmaja G.: Inactivation of trypsin inhibitors in sweet potato and taro tubers during processing. *Plant Foods Hum Nutr* 2003, 58(2):153–63.

63. Freestone P.S. et al.: Acute action of rotenone on nigral dopaminergic neurons — involvement of reactive oxygen species and disruption of Ca^{2+} homeostasis. *Eur J Neurosci* 2009, 30(10):1849–59.

64. Gao H.M. et al.: Critical role for microglial NADPH oxidase in rotenone-induced degeneration of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2003, 23(15):6181–7.

65. Pan-Montojo F. et al.: Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PLOS ONE* 2010, 5(1):e8762.

Xu X. et al.: Natural pesticide dihydrorotenone arrests human plasma cancer cells at the G0/G1 phase of the cell cycle. J Biochem Mol Toxicol 2014, 28(5):232–8.

Simeone V. et al.: Residues of rotenone, azadirachtin, pyrethrins and copper used to control *Bactrocera oleae* (Gmel.) in organic olives and oil. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess 2009, 26(4):475–81.

Ames B.N. et al.: Dietary pesticides (99.99% all natural). Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87(19):7777–81.

Korpan Y.I. et al.: Potato glycoalkaloids: true safety or false sense of security? Trends in biotechnology 2004, 22(3):147–51.

Akeley R. et al.: Lenape: A new potato variety high in solids and chipping quality. Am Potato J 1968, 45(142–145).

Zitnak A., Johnston G.: Glycoalkaloid content of B5141-6 potatoes. Am Potato J 1970, 47:256-60.

HellanÄs K. et al.: High levels of glycoalkaloids in the established Swedish potato variety Magnum Bonum. J Sci Food Agric 1995, 68(249–255.).

Laurila J. et al.: Formation of parental type and novel alkaloids in somatic hybrids between *Solanum brevidens* and *S. tuberosum*. Plant Sci 1996, 118:145–55.

Watson J.D., Crick F.H.: Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953, 171(4356):737–8.

Pauling L., Corey R.B.: A Proposed Structure For The Nucleic Acids. Proc Natl Acad Sci U S A 1953, 39(2):84–97.

Karpov S.A. et al.: Obligately phagotrophic aphelids turned out to branch with the earliest-diverging fungi. *Protist* 2013, 164(2):195–205.

Sanchez-Silva R. et al.: A new noncanonical nuclear genetic code: translation of UAA into glutamate. *Curr Biol* 2003, 13(5):442–7.

Wang L. et al.: Expanding the genetic code of *Escherichia coli*. *Science* 2001, 292(5516):498–500.

Fiers W. et al.: Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene. *Nature* 1976, 260(5551):500–7.

International Human Genome Sequencing C: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004, 431(7011):931–45.

Leitch I.J.: Genome sizes through the ages. *Heredity* (Edinb) 2007, 99(2):121–2.

Goff S.A. et al.: A draft sequence of the rice genome (*Oryza sativa* L. ssp. japonica). Science 2002, 296(5565):92–100.

Carlton J.M. et al.: Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. Science 2007, 315(5809):207–12.

Ohno S.: So much «junk» DNA in our genome. 23058793 1972, 23: 366–70.

Adzhubei I. et al.: Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. Curr Protoc Hum Genet 2013, Chapter 7:Unit7 20.

Rands C.M. et al.: 8.2% of the Human genome is constrained: variation in rates of turnover across functional element classes in the human lineage. PLoS Genet 2014, 10(7):e1004525.

Meador S. et al.: Massive turnover of functional sequence in human and other mammalian genomes. *Genome Res* 2010, 20(10):1335–43.

Ebersberger I. et al.: Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *Am J Hum Genet* 2002, 70(6):1490–7.

Fraser C.M. et al.: The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. Science 1995, 270(5235):397–403.

Ratner L. et al.: Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature* 1985, 313(6000):277-84.

Philippe N. et al.: Pandoraviruses: amoeba viruses with genomes up to 2.5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes. Science 2013, 341(6143):281–6.

Suzan-Monti M. et al.: Genomic and evolutionary aspects of Mimivirus.
Virus Res 2006, 117(1):145–55.

Ou C.Y. et al.: Molecular epidemiology of HIV transmission in a dental practice. Science 1992, 256(5060):1165–71.

Toups M.A. et al.: Origin of clothing lice indicates early clothing use by anatomically modern humans in Africa. *Mol Biol Evol* 2011, 28(1):29–32.

Levy S. et al.: The diploid genome sequence of an individual human. PLOS Biol 2007, 5(10):e254.

Griffith F.: The Significance of Pneumococcal Types. The Journal of hygiene 1928, 27(2):113–59.

Avery O.T. et al.: Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types: Induction of Transformation by a Desoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III. The Journal of experimental medicine 1944, 79(2):137–58.

Overballe-Petersen S. et al.: Bacterial natural transformation by highly fragmented and damaged DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013, 110(49):19860–5.

Taleb N. et al.: The Precautionary Principle (with Application to the Genetic Modification of Organisms). EXTREME RISK INITIATIVE — NYU SCHOOL OF ENGINEERING WORKING PAPER SERIES 2014.

Berner R.A.: Atmospheric oxygen over Phanerozoic time. Proc Natl Acad Sci U S A 1999, 96(20):10955–7.

Schloss P.D., Handelsman J.: Status of the microbial census. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004, 68(4):686–91.

Sears C.L.: A dynamic partnership: celebrating our gut flora. *Anaerobe* 2005, 11(5):247–51.

Kong A. et al.: Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012, 488(7412):471–5.

Kunkel T.A.: Evolving views of DNA replication (in)fidelity. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2009, 74:91–101.

Bostanci A.: Wildlife biology. A devil of a disease. Science 2005, 307(5712):1035.

Rebbeck C.A. et al.: Origins and evolution of a transmissible cancer.
Evolution 2009, 63(9):2340–9.

Villeneuve P.J., Mao Y.: Lifetime probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. Can J Public Health 1994, 85(6):385–8.

Nelson P.N. et al.: Human endogenous retroviruses: transposable elements with potential? Clin Exp Immunol 2004, 138(1):1–9.

Mi S. et al.: Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature* 2000, 403(6771):785–9.

McClintock B.: The origin and behavior of mutable loci in maize. Proc Natl Acad Sci USA 1950, 36(6):344–55.

111. Kasahara M. et al.: On the origins of the adaptive immune system: novel insights from invertebrates and cold-blooded vertebrates. *Trends Immunol* 2004, 25(2):105–11.

112. Holland L.Z. et al.: The amphioxus genome illuminates vertebrate origins and cephalochordate biology. *Genome Res* 2008, 18(7):1100–11.

113. Kapitonov V.V., Jurka J.: RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons. *PLoS Biol* 2005, 3(6):e181.

114. Panchin Y., Moroz L.L.: Molluscan mobile elements similar to the vertebrate Recombination-Activating Genes. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 369(3):818–23.

Tonegawa S.: Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 1983, 302(5909):575–81.

Jolly C.J., Neuberger M.S.: Somatic hypermutation of immunoglobulin kappa transgenes: association of mutability with demethylation. *Immunol Cell Biol* 2001, 79(1):18–22.

Makarova K.S. et al.: Evolution and classification of the CRISPR-Cas systems. *Nat Rev Microbiol* 2011, 9(6):467–77.

Kyndt T. et al.: The genome of cultivated sweet potato contains *Agrobacterium* T-DNAs with expressed genes: An example of a naturally transgenic food crop. Proc Natl Acad Sci U S A 2015.

Matveeva T.V. et al.: Horizontal gene transfer from genus *agrobacterium* to the plant *linaria* in nature. *Mol Plant Microbe Interact* 2012, 25(12):1542–51.

Nikoh N. et al.: Wolbachia genome integrated in an insect chromosome: evolution and fate of laterally transferred endosymbiont genes. *Genome Res* 2008, 18(2):272–80.

Crisp A. et al.: Expression of multiple horizontally acquired genes is a hallmark of both vertebrate and invertebrate genomes. *Genome Biol* 2015, 16(1):50.

Zheng P. et al.: A phenylalanine in DGAT is a key determinant of oil content and composition in maize. *Nat Genet* 2008, 40(3):367–72.

Krishna V. et al.: Transgenic crops, production risk and agrobiodiversity.
Eur Rev Agric Econ 2015.

Retraction notice to «Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize» [Food Chem. Toxicol. 50 (2012) 4221–4231]. Food Chem Toxicol 2014, 63:244.

Seralini G.E. et al.: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. Food Chem Toxicol 2012, 50(11):4221–31.

126. Langridge P.: Problems lie at several levels and bring into serious question the quality and standard of the editorial processes in your journal. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:441.

127. Le Tien D., Le Huy H.: Comments on «Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize». *Food Chem Toxicol* 2013, 53:443–4.

128. GrÜnewald W., Bury J.: Comment on «Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize» by Seralini et al. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:447–8.

129. Barale-Thomas E.: The SFPT feels compelled to point out weaknesses in the paper by Seralini et al. (2012). *Food Chem Toxicol* 2013, 53:473–4.

130. Berry C.: Adverse effects in a feeding study of a GM derived corn in rats. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:445–6.

131. Tester M.: It does not become the quality of a journal such as *Food and Chemical Toxicology* to publish such poor work. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:457.

132. Schorsch F.: Serious inadequacies regarding the pathology data presented in the paper by Seralini et al. (2012). *Food Chem Toxicol* 2013, 53:465–6.

133. Tribe D.: My comments about the paper do not adequately describe the serious failures that have occurred in the peer review process at FCT. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:467–72.

134. Robert W. et al.: We request a serious reconsideration of the recent paper by Seralini et al. alleging tumorigenesis in rats resulting from consumption of corn derived from crops improved through biotechnology (Seralini et al., 2012). *Food Chem Toxicol* 2013, 53:455–6.

135. Sanders D. et al.: Re: Seralini, G.-E., et al. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem. Toxicol.* (2012). *Food Chem Toxicol* 2013, 53:450–3.

136. Ollivier L.: A comment on Seralini, G.-E., et al., Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem. Toxicol.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.005>. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:458.

137. Trewavas A.: Science requires the dispassionate presentation of information. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:449.

138. Portier C.J. et al.: Inconclusive findings: now you see them, now you don't! *Environ Health Perspect* 2014, 122(2):A36.

139. de Souza L., Macedo Oda L.: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:440.

140. Panchin A.Y.: Toxicity of Roundup-tolerant genetically modified maize is not supported by statistical tests. *Food Chem Toxicol* 2013, 53:475.

Heinemann J.A.: Food and chemical toxicology. Food Chem Toxicol 2013, 53:442.

Bennett C. et al.: Neural Correlates of Interspecies Perspective Taking in the Post-Mortem Atlantic Salmon: An Argument For Proper Multiple Comparisons Correction. *Journal of Serendipitous and Unexpected Results* 2010, 1(1):1–5.

Abdi H.: The Bonferonni and Šidák Corrections for Multiple Comparisons.
Encyclopedia of Measurement and Statistics 2007.

Armstrong R.: When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2014, 34(5):502–8.

Davenas E. et al.: Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988, 333(6176):816–8.

Maddox J. et al.: «High-dilution» experiments a delusion. *Nature* 1988, 334(6180):287–91.

Ewen S.W., Pusztai A.: Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. Lancet 1999, 354(9187):1353–4.

Miyake K. et al.: Lectin-based food poisoning: a new mechanism of protein toxicity. PLOS ONE 2007, 2(8):e687.

Cordain L. et al.: Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2000, 83(3):207–17.

Zhang J. et al.: Pest control. Full crop protection from an insect pest by expression of long double-stranded RNAs in plastids. *Science* 2015, 347(6225):991–4.

Kuiper H.A. et al.: Adequacy of methods for testing the safety of genetically modified foods. *Lancet* 1999, 354(9187):1315–6.

Enserink M.: Transgenic food debate. The Lancet scolded over Pusztai paper. Science 1999, 286(5440):656.

Xu W. et al.: Analysis of caecal microbiota in rats fed with genetically modified rice by real-time quantitative PCR. J Food Sci 2011, 76(1):M88–93.

Carman J. et al.: A long-term toxicology study on pigs fed a combined genetically modified (GM) soy and GM maize diet. *Journal of Organic Systems* 2013, 8(1):38–54.

Bohn T. et al.: Compositional differences in soybeans on the market: glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans. Food Chem 2014, 153:207–15.

Korsaeth A. et al.: Comments on the recently published study: «Compositional differences in soybeans on the market: glyphosate accumulates in Roundup Ready GM soybeans», by T. Bohn, M. Cuhra, T. Traavik, M. Sanden, J. Fagan and R. Primicerio (Food Chemistry 2014, 153: 207–215). Food Chem 2015, 172:921–3.

Roza O., Berman L.B.: The pathophysiology of barium: hypokalemic and cardiovascular effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1971, 177(2):433–9.

Agarwal A.K. et al.: Hypokalaemic paralysis secondary to acute barium carbonate toxicity. Trop Doct 1995, 25(3):101–3.

Armstrong C.M., Taylor S.R.: Interaction of barium ions with potassium channels in squid giant axons. *Biophys J* 1980, 30(3):473–88.

Fosmire G.J.: Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990, 51(2):225–7.

Yakubov E. et al.: Selenium action in neuro-oncology. Biol Trace Elem Res 2014, 161(3):246–54.

Chowdhury R. et al.: Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014, 160(6):398–406.

Schwingshackl L., Hoffmann G.: Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* 2014, 4(4):e004487.

Malatesta M. et al.: A long-term study on female mice fed on a genetically modified soybean: effects on liver ageing. *Histochem Cell Biol* 2008, 130(5):967–77.

Mesfin G.M., Breech K.T.: Heritable nephroblastoma (Wilms' tumor) in the Upjohn Sprague Dawley rat. *Lab Anim Sci* 1996, 46(3):321–6.

Prejean J.D. et al.: Spontaneous tumors in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. *Cancer Res* 1973, 33(11):2768–73.

Nicolia A. et al.: An overview of the last 10 years of genetically engineered crop safety research. *Critical reviews in biotechnology* 2014, 34(1):77–88.

<https://www.msu.edu/~howardp./organicindustry.html>

<http://gmopundit.blogspot.ru/2012/09/auchan-and-carrefourfinanced-ciiigen.html>

Guyton K.Z. et al.: Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015, 16(5):490–1.

DeLoache W.C. et al.: An enzyme-coupled biosensor enables (S) — reticuline production in yeast from glucose. Nat Chem Biol 2015.

Shrawat A.K. et al.: Genetic engineering of improved nitrogen use efficiency in rice by the tissue-specific expression of alanine aminotransferase. *Plant Biotechnol J* 2008, 6(7):722–32.

Ермакова И.: Биологические основы гендерных различий. <http://eco-irina-ermakovanarodru/art/art4html>

Hofer T. et al.: New evidence for the theory of the stork. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004, 18(1):88–92.

Cocchi G. et al.: International trends of Down syndrome 1993–2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010, 88(6):474–9.

Snell C. et al.: Assessment of the health impact of GM plant diets in long-term and multigenerational animal feeding trials: a literature review. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2012, 50(3–4):1134–48.

Tyshko N.V. et al.: Effect of genetically modified plants on the development of rat progeny. Gig Sanit 2011(6):73–7.

Tyshko N.V. et al.: Assessment of the impact of GMO of plant origin on rat progeny development in 3 generations. Vopr Pitan 2011, 80(1):14–28.

Doerfler W.: The insertion of foreign DNA into mammalian genomes and its consequences: a concept in oncogenesis. *Adv Cancer Res* 1995, 66:313–44.

Tran N.P. et al.: Control of HPV infection and related cancer through vaccination. Recent Results Cancer Res 2014, 193:149–71.

Malatesta M. et al.: Ultrastructural analysis of pancreatic acinar cells from mice fed on genetically modified soybean. *J Anat* 2002, 201(5):409–15.

Malatesta M. et al.: Reversibility of hepatocyte nuclear modifications in mice fed on genetically modified soybean. *Eur J Histochem* 2005, 49(3):237–42.

Sakamoto Y. et al.: A 52-week feeding study of genetically modified soybeans in F344 rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2007, 48(3):41–50.

Sakamoto Y. et al.: A 104-week feeding study of genetically modified soybeans in F344 rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2008, 49(4):272–82.

Singh M.B., Bhalla P.L.: Genetic engineering for removing food allergens from plants. *Trends Plant Sci* 2008, 13(6):257–60.

Riascos J.J. et al.: Hypoallergenic legume crops and food allergy: factors affecting feasibility and risk. *J Agric Food Chem* 2010, 58(1):20–7.

Wakasa Y. et al.: Oral immunotherapy with transgenic rice seed containing destructed Japanese cedar pollen allergens, Cry j 1 and Cry j 2, against Japanese cedar pollinosis. *Plant Biotechnol J* 2013, 11(1):66–76.

Takaiwa F., Yang L.: Development of a rice-based peptide vaccine for Japanese cedar and cypress pollen allergies. *Transgenic Res* 2014, 23(4):573–84.

Marshall A.: GM soybeans and health safety — a controversy reexamined.
Nat Biotechnol 2007, 25(9):981–7.

190. Zhu Y. et al.: Nutritional assessment and fate of DNA of soybean meal from roundup ready or conventional soybeans using rats. *Arch Anim Nutr* 2004, 58(4):295–310.

191. Hammond B.G. et al.: The feeding value of soybeans fed to rats, chickens, catfish and dairy cattle is not altered by genetic incorporation of glyphosate tolerance. *J Nutr* 1996, 126(3):717–27.

192. Brake D.G., Evenson D.P.: A generational study of glyphosate-tolerant soybeans on mouse fetal, postnatal, pubertal and adult testicular development. *Food Chem Toxicol* 2004, 42(1):29–36.

Liener I.E.: The intraperitoneal toxicity of concentrates of the soy bean trypsin inhibitor. J Biol Chem 1951, 193(1):183–91.

Gumbmann M.R. et al.: Pancreatic response in rats and mice to trypsin inhibitors from soy and potato after short— and long-term dietary exposure. J Nutr 1989, 119(11):1598–609.

European Comission: A decade of EU-funded GMO research.
http://ec.europa.eu/research/biosociety/pdf/a_decade_of_eu-funded_gmo_research.pdf 2010

Shaw K. et al.: Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression.
Cochrane Database Syst Rev 2002(1):CD003198.

Slutsker L. et al.: Eosinophilia-myalgia syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer. JAMA 1990, 264(2):213–7.

Scientific Opinion on the safety and efficacy of L-tryptophan produced by *Escherichia coli* CGMCC 7.59 for all animal species based on a dossier submitted by HELM AG on behalf of Meihua Holdings Co. Ltd. EFSA Journal 2015, 13(2):4015.

Savely V.R. et al.: The mystery of Morgellons disease: infection or delusion? *Am J Clin Dermatol* 2006, 7(1):1–5.

Pearson M.L. et al.: Clinical, epidemiologic, histopathologic and molecular features of an unexplained dermatopathy. PLOS ONE 2012, 7(1):e29908.

Middelveen M.J. et al.: Characterization and evolution of dermal filaments from patients with Morgellons disease. Clin Cosmet Investig Dermatol 2013, 6:1–21.

Gruzza M. et al.: Gene transfer from engineered *Lactococcus lactis* strains to *Enterococcus faecalis* in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Microb Releases* 1993, 2(3):121–5.

Netherwood T. et al.: Gene transfer in the gastrointestinal tract. Appl Environ Microbiol 1999, 65(11):5139–41.

Schubbert R. et al.: Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice. *Mol Gen Genet* 1994, 242(5):495–504.

Schubbert R. et al.: Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen, and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. Proc Natl Acad Sci U S A 1997, 94(3):961–6.

Schubbert R. et al.: On the fate of orally ingested foreign DNA in mice: chromosomal association and placental transmission to the fetus. *Mol Gen Genet* 1998, 259(6):569–76.

Hohlweg U., Doerfler W.: On the fate of plant or other foreign genes upon the uptake in food or after intramuscular injection in mice. *Mol Genet Genomics* 2001, 265(2): 225–33.

Panchin A.Y. et al.: Human trash ESTs — sequences from cDNA collection that are not aligned to genome assembly. *J Bioinform Comput Biol* 2008, 6(4):759–73.

Folmer J.D. et al.: Utilization of Bt corn residues by grazing beef steers and Bt corn silage and grain by growing beef cattle and lactating dairy cows. J Anim Sci 2002, 80(5):1352–61.

Llorente B. et al.: Improvement of aroma in transgenic potato as a consequence of impairing tuber browning. PLOS ONE 2010, 5(11):e14030.

Davidovich-Rikanati R. et al.: Enrichment of tomato flavor by diversion of the early plastidial terpenoid pathway. *Nat Biotechnol* 2007, 25(8):899–901.

Jian L. et al.: Tea and lycopene protect against prostate cancer. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007, 16 Suppl 1:453–7.

<http://www.youtube.com/watch?v=QzS0DX0Vx8Y>

Gill S.S. et al.: The mode of action of *Bacillus thuringiensis* endotoxins.
Annual Rev Entomol 1992, 37:615–36.

Losey J.E. et al.: Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature* 1999, 399(6733):214.

Sears M.K. et al.: Impact of Bt corn pollen on monarch butterfly populations: a risk assessment. Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98(21):11937–42.

Gatehouse A.M. et al.: The case of the monarch butterfly: a verdict is returned. *Trends Genet* 2002, 18(5):249–51.

Rosi-Marshall E.J. et al.: Toxins in transgenic crop byproducts may affect headwater stream ecosystems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, 104(41):16204–8.

Chambers C.P. et al.: Responses of stream macroinvertebrates to Bt maize leaf detritus. *Ecol Appl* 2010, 20(7):1949–60.

Guo Y. et al.: The Cultivation of Bt Corn Producing Cry1Ac Toxins Does Not Adversely Affect Non-Target Arthropods. PLOS ONE 2014, 9(12):e114228.

Duan J.J. et al.: A meta-analysis of effects of Bt crops on honey bees (Hymenoptera: Apidae). PLOS ONE 2008, 3(1):e1415.

Lemaux P.G.: Genetically engineered plants and foods: a scientist's analysis of the issues (part II). *Annual Rev Plant Biol* 2009, 60:511–59.

Gill R.J. et al.: Combined pesticide exposure severely affects individual— and colony-level traits in bees. *Nature* 2012, 491(7422):105–8.

Carpenter J.E.: Peer-reviewed surveys indicate positive impact of commercialized GM crops. *Nat Biotechnol* 2010, 28(4):319–21.

Gruère G. et al.: Bt Cotton and Farmer Suicides in India: Reviewing the Evidence. IFPRI Discussion Paper 00808 2008.

Sheridan C.: Doubts surround link between Bt cotton failure and farmer suicide. *Nat Biotechnol* 2009, 27(1):9–10.

Kathage J., Qaim M.: Economic impacts and impact dynamics of Bt (*Bacillus thuringiensis*) cotton in India. Proc Natl Acad Sci USA 2012, 109(29):11652–6.

Bradberry S.M. et al.: Glyphosate poisoning. *Toxicol Rev* 2004, 23(3):159–67.

Sribanditmongkol P. et al.: Pathological and toxicological findings in glyphosate-surfactant herbicide fatality: a case report. *Am J Forensic Med Pathol* 2012, 33(3):234–7.

Schinasi L., Leon M.E.: Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11(4):4449–527.

Mink P.J. et al.: Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. Regul Toxicol Pharmacol 2012, 63(3):440–52.

Mink P.J. et al.: Epidemiologic studies of glyphosate and noncancer health outcomes: a review. Regul Toxicol Pharmacol 2011, 61(2):172–84.

Williams A.L. et al.: Developmental and reproductive outcomes in humans and animals after glyphosate exposure: a critical analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012, 15(1):39–96.

Aris A., Leblanc S.: Maternal and fetal exposure to pesticides associated to genetically modified foods in Eastern Townships of Quebec, Canada. *Reprod Toxicol* 2011, 31(4):528–33.

Paul V. et al.: Development and validation of a sensitive enzyme immunoassay for surveillance of Cry1Ab toxin in bovine blood plasma of cows fed Bt-maize (MON810). *Anal Chim Acta* 2008, 607(1):106–13.

Kwit C. et al.: Transgene introgression in crop relatives: molecular evidence and mitigation strategies. *Trends Biotechnol* 2011, 29(6):284–93.

<http://www.gmofreeusa.org/enigma-portfolio/gmo-science-2/>

Srivastava V. et al.: Single-copy transgenic wheat generated through the resolution of complex integration patterns. Proc Natl Acad Sci USA 1999, 96(20):11117–21.

Bakke-McKellep A. M. et al.: Histological, digestive, metabolic, hormonal and some immune factor responses in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., fed genetically modified soybeans. *J Fish Dis* 2007, 30(2):65–79.

<http://www.trinitas.ru/rus/doc/0016/001c/00161613.htm>

<https://isaaa.org/gmapprovaldatabase/countrylist/default.asp>

Key S. et al.: Genetically modified plants and human health. J R Soc Med 2008, 101(6):290–8.

Cascini F.: Investigations into the hypothesis of transgenic cannabis. J Forensic Sci 2012, 57(3):718–21.

Abecasis G.R. et al.: A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010, 467(7319): 1061–73.

Weigel D., Mott R.: The 1001 genomes project for *Arabidopsis thaliana*.
Genome Biol 2009, 10(5):107.

The 3,000 rice genomes project. *Gigascience* 2014, 3:7.

Holst-Jensen A. et al.: PCR technology for screening and quantification of genetically modified organisms (GMOs). *Anal Bioanal Chem* 2003, 375(8):985–93.

Mullis K. et al.: Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1986, 51 Pt 1:263–73.

Clelland C.T. et al.: Hiding messages in DNA microdots. *Nature* 1999, 399(6736):533–4.

Munns R. et al.: Wheat grain yield on saline soils is improved by an ancestral Na(+) transporter gene. Nat Biotechnol 2012, 30(4):360–4.

Chen D. et al.: HIF-1 modulates dietary restriction-mediated lifespan extension via IRE-1 in *Caenorhabditis elegans*. PLoS Genet 2009, 5(5):e1000486.

Jouanin L. et al.: Lignification in transgenic poplars with extremely reduced caffeic acid O-methyltransferase activity. *Plant Physiol* 2000, 123(4):1363–74.

Sheehy R.E. et al.: Reduction of polygalacturonase activity in tomato fruit by antisense RNA. Proc Natl Acad Sci USA 1988, 85(23):8805–9.

Tuteja J.H. et al.: Tissue-specific gene silencing mediated by a naturally occurring chalcone synthase gene cluster in *Glycine max*. *Plant Cell* 2004, 16(4):819–35.

Todd J.J., Vodkin L.O.: Duplications That Suppress and Deletions That Restore Expression from a Chalcone Synthase Multigene Family. *Plant Cell* 1996, 8(4):687–99.

Parrott W. et al.: Application of food and feed safety assessment principles to evaluate transgenic approaches to gene modulation in crops. *Food Chem Toxicol* 2010, 48(7):1773–90.

Denis M. et al.: Expression of Engineered Nuclear Male Sterility in *Brassica napus* (Genetics, Morphology, Cytology, and Sensitivity to Temperature). *Plant Physiol* 1993, 101(4):1295–304.

Granzier H.L., Labeit S.: The giant muscle protein titin is an adjustable molecular spring. *Exerc Sport Sci Rev* 2006, 34(2):50–3.

Bang M.L. et al.: The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res* 2001, 89(11):1065–72.

Neves G. et al.: Stochastic yet biased expression of multiple Dscam splice variants by individual cells. Nat Genet 2004, 36(3):240–6.

Hattori D. et al.: Dscam-mediated cell recognition regulates neural circuit formation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2008, 24:597–620.

Noren C.J. et al.: Dissecting the Chemistry of Protein Splicing and Its Applications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2000, 39(3):450–66.

Holley R.W. et al.: Nucleotide Sequences in the Yeast Alanine Transfer Ribonucleic Acid. J Biol Chem 1965, 240:2122–8.

Min Jou W. et al.: Nucleotide sequence of the gene coding for the bacteriophage MS2 coat protein. *Nature* 1972, 237(5350):82–8.

Maxam A.M., Gilbert W.: A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1977, 74(2):560–4.

Sanger F. et al.: DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci USA 1977, 74(12):5463–7.

Smith L.M. et al.: Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. *Nature* 1986, 321(6071):674–9.

Fleischmann R.D. et al.: Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995, 269(5223):496–512.

Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* 1998, 282(5396):2012–8.

Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. Nature 2000, 408(6814):796–815.

Staden R.: A strategy of DNA sequencing employing computer programs.
Nucleic Acids Res 1979, 6(7):2601–10.

Adams M.D. et al.: The genome sequence of *Drosophila melanogaster*.
Science 2000, 287(5461):2185–95.

Venter J.C. et al.: The sequence of the human genome. Science 2001, 291(5507):1304–51.

Lander E.S. et al.: Initial sequencing and analysis of the human genome.
Nature 2001, 409(6822):860–921.

Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 2005, 437(7055):69–87.

Yunis J.J., Prakash O.: The origin of man: a chromosomal pictorial legacy. Science 1982, 215(4539):1525–30.

Fan Y. et al.: Genomic structure and evolution of the ancestral chromosome fusion site in 2q13-2q14.1 and paralogous regions on other human chromosomes. *Genome Res* 2002, 12(11):1651–62.

Eid J. et al.: Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules. Science 2009, 323(5910):133–8.

Mikheyev A.S., Tin M.M.: A first look at the Oxford Nanopore MinION sequencer. *Mol Ecol Resour* 2014, 14(6):1097–102.

Chan I.S., Ginsburg G.S.: Personalized medicine: progress and promise.
Annu Rev Genomics Hum Genet 2011, 12:217–44.

El-Sohemy A. et al.: Coffee, CYP1A2 genotype and risk of myocardial infarction. *Genes Nutr* 2007, 2(1):155–6.

Muramatsu T. et al.: Alcohol and aldehyde dehydrogenase geno types and drinking behavior of Chinese living in Shanghai. Hum Genet 1995, 96(2):151–4.

Bierut L.J. et al.: ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Mol Psychiatry* 2012, 17(4):445–50.

Venter J.C. et al.: Environmental genome shotgun sequencing of the Sargasso Sea. Science 2004, 304(5667):66–74.

Turnbaugh P.J. et al.: The human microbiome project. *Nature* 2007, 449(7164):804–10.

Arumugam M. et al.: Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011, 473(7346):174–80.

Lamendella R. et al.: Comparative fecal metagenomics unveils unique functional capacity of the swine gut. BMC Microbiol 2011, 11:103.

Tazume S. et al.: Effects of germfree status and food restriction on longevity and growth of mice. *Jikken Dobutsu* 1991, 40(4):517–22.

Oresic M. et al.: Gut microbiota affects lens and retinal lipid composition.
Exp Eye Res 2009, 89(5):604–7.

Ridaura V.K. et al.: Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science 2013, 341(6150):1241214.

Vasquez A. et al.: Vaginal lactobacillus flora of healthy Swedish women. J Clin Microbiol 2002, 40(8):2746–9.

Tuzhikov A. et al.: TUIT, a BLAST-based tool for taxonomic classification of nucleotide sequences. *Biotechniques* 2014, 56(2):78–84.

Bercik P. et al.: Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 2012, 24(5):405–13.

Foster J.A., McVey Neufeld K.A.: Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013, 36(5):305–12.

Cryan J.F., Dinan T.G.: Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012, 13(10):701–12.

Panchin A.Y. et al.: Midichlorians — the biomeme hypothesis: is there a microbial component to religious rituals? Biol Direct 2014, 9:14.

Brenner S.R.: Blue-green algae or cyanobacteria in the intestinal microflora may produce neurotoxins such as Beta-N-Methylamino-L-Alanine (BMAA) which may be related to development of amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and Parkinson-Dementia-Complex in humans and Equine Motor Neuron Disease in horses. *Med Hypotheses* 2013, 80(1):103.

Bhattacharjee S., Lukiw W.J.: Alzheimer's disease and the microbiome. Front Cell Neurosci 2013, 7:153.

Hirakawa H. et al.: Dissection of the octoploid strawberry genome by deep sequencing of the genomes of *Fragaria* species. *DNA Res* 2014, 21(2):169–81.

Shimomura O. et al.: Extraction, purification and properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusan, *Aequorea*. *J Cell Comp Physiol* 1962, 59:223–39.

Prasher D.C. et al.: Primary structure of the *Aequorea victoria* green-fluorescent protein. *Gene* 1992, 111(2):229–33.

Chalfie M. et al.: Green fluorescent protein as a marker for gene expression.
Science 1994, 263(5148):802–5.

4. Heim R. et al.: Improved green fluorescence. *Nature* 1995, 373(6516):663–

Matz M.V. et al.: Fluorescent proteins from nonbioluminescent Anthozoa species. *Nat Biotechnol* 1999, 17(10):969–73.

Terskikh A. et al.: «Fluorescent timer»: protein that changes color with time. Science 2000, 290(5496):1585–8.

Livet J. et al.: Transgenic strategies for combinatorial expression of fluorescent proteins in the nervous system. *Nature* 2007, 450(7166):56–62.

Klein R.M. et al.: High-velocity microprojectiles for delivering nucleic acids into living cells. 1987. *Biotechnology* 1992, 24:384–6.

Daniell H. et al.: Transient foreign gene expression in chloroplasts of cultured tobacco cells after biolistic delivery of chloroplast vectors. Proc Natl Acad Sci USA 1990, 87(1):88–92.

Zambryski P. et al.: Ti plasmid vector for the introduction of DNA into plant cells without alteration of their normal regeneration capacity. EMBO J 1983, 2(12):2143–50.

Mojica F.J. et al.: Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Mol Microbiol* 2000, 36(1):244–6.

311. Pourcel C. et al.: CRISPR elements in *Yersinia pestis* acquire new repeats by preferential uptake of bacteriophage DNA, and provide additional tools for evolutionary studies. *Microbiology* 2005, 151(Pt 3):653–63.

312. Mojica F.J. et al.: Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *J Mol Evol* 2005, 60(2):174–82.

313. Bolotin A. et al.: Clustered regularly interspaced short palindrome repeats (CRISPRs) have spacers of extrachromosomal origin. *Microbiology* 2005, 151(Pt 8):2551–61.

Makarova K.S. et al.: A putative RNA-interference-based immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action. *Biol Direct* 2006, 1:7.

Barrangou R. et al.: CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science* 2007, 315(5819):1709–12.

Jinek M. et al.: A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012, 337(6096):816–21.

Jinek M. et al.: RNA-programmed genome editing in human cells. *Elife* 2013, 2:e00471.

Wang H. et al.: One-step generation of mice carrying mutations in multiple genes by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Cell* 2013, 153(4):910–8.

Gantz V.M., Bier E.: Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 2015, 348(6233):442–4.

Liang P. et al.: CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein Cell* 2015, 6(5):363–72.

Ran F.A. et al.: Double nicking by RNA-guided CRISPR Cas9 for enhanced genome editing specificity. *Cell* 2013, 154(6):1380–9.

Tsai S.Q. et al.: Dimeric CRISPR RNA-guided FokI nucleases for highly specific genome editing. *Nat Biotechnol* 2014, 32(6):569–76.

Guilinger J.P. et al.: Fusion of catalytically inactive Cas9 to FokI nuclease improves the specificity of genome modification. *Nat Biotechnol* 2014, 32(6):577–82.

Davis K.M. et al.: Small molecule-triggered Cas9 protein with improved genome-editing specificity. *Nat Chem Biol* 2015, 11(5):316–8.

Maruyama T. et al.: Increasing the efficiency of precise genome editing with CRISPR-Cas9 by inhibition of nonhomologous end joining. *Nat Biotechnol* 2015, 33(5):538–42.

Chu V.T. et al.: Increasing the efficiency of homology-directed repair for CRISPR-Cas9-induced precise gene editing in mammalian cells. *Nat Biotechnol* 2015, 33(5):543–8.

Hemphill J. et al.: Optical Control of CRISPR/Cas9 Gene Editing. J Am Chem Soc 2015, 137(17):5642–5.

Nihongaki Y. et al.: Photoactivatable CRISPR-Cas9 for optogenetic genome editing. Nat Biotechnol 2015.

Chapman K.M. et al.: Targeted Germline Modifications in Rats Using CRISPR/Cas9 and Spermatogonial Stem Cells. *Cell Rep* 2015, 10(11):1828–35.

Gibson D.G. et al.: Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 2010, 329(5987):52–6.

Howard T.P. et al.: Synthesis of customized petroleum-replica fuel molecules by targeted modification of free fatty acid pools in *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA 2013, 110(19):7636–41.

Sarria S. et al.: Microbial synthesis of pinene. *ACS Synth Biol* 2014, 3(7):466–75.

Kolisnychenko V. et al.: Engineering a reduced *Escherichia coli* genome. *Genome Res* 2002, 12(4):640–7.

Posfai G. et al.: Emergent properties of reduced-genome *Escherichia coli*.
Science 2006, 312(5776):1044–6.

Malyshev D.A. et al.: A semi-synthetic organism with an expanded genetic alphabet. *Nature* 2014, 509(7500):385–8.

Kim T. et al.: A Synthetic Erectile Optogenetic Stimulator Enabling Blue-Light-Inducible Penile Erection. *Angew Chem Int Ed Engl* 2015.

Ferreira A. et al.: Sickle hemoglobin confers tolerance to Plasmodium infection. Cell 2011, 145(3):398–409.

Gao Z. et al.: An estimate of the average number of recessive lethal mutations carried by humans. *Genetics* 2015, 199(4):1243–54.

Novotna M. et al.: Toxoplasma and reaction time: role of toxoplasmosis in the origin, preservation and geographical distribution of Rh blood group polymorphism. *Parasitology* 2008, 135(11): 1253–61.

Pappas G. et al.: Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2009, 39(12):1385–94.

Flegr J. et al.: Increased incidence of traffic accidents in Toxoplasma-infected military drivers and protective effect RhD molecule revealed by a large-scale prospective cohort study. BMC Infect Dis 2009, 9:72.

Hart R., Norman R.J.: The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I — General health outcomes. Hum Reprod Update 2013, 19(3):232–43.

Hart R., Norman R.J.: The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II — Mental health and development outcomes. Hum Reprod Update 2013, 19(3):244–50.

Brinton L.A. et al.: In vitro fertilization and risk of breast and gynecologic cancers: a retrospective cohort study within the Israeli Maccabi Healthcare Services. *Fertil Steril* 2013, 99(5):1189–96.

Reigstad M.M. et al.: Risk of breast cancer following fertility treatment — a registry based cohort study of parous women in Norway. *Int J Cancer* 2015, 136(5):1140–8.

Fan H.C. et al.: Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. Proc Natl Acad Science USA 2008, 105(42):16266–71.

Schneider A. et al.: Population-based Tay-Sachs screening among Ashkenazi Jewish young adults in the 21st century: Hexosaminidase A enzyme assay is essential for accurate testing. *Am J Med Genet A* 2009, 149A(11):2444–7.

Cao A. et al.: Control of beta-thalassaemia by carrier screening, genetic counselling and prenatal diagnosis: the Sardinian experience. Ciba Found Symp 1996, 197:137–51; discussion 51–5.

White G. et al.: Clinical evaluation of recombinant factor IX. Semin Hematol 1998, 35(2 Suppl 2):33–8.

Sands M.S.: AAV-mediated liver-directed gene therapy. *Methods Mol Biol* 2011, 807:141–57.

Nathwani A.C. et al.: Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014, 371(21):1994–2004.

Cavazzana-Calvo M. et al.: Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID) — X1 disease. *Science* 2000, 288(5466):669–72.

Hacein-Bey-Abina S. et al.: A modified gamma-retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2014, 371(15):1407–17.

Ivics Z. et al.: Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells. *Cell* 1997, 91(4):501–10.

Collier L.S., Largaespada D.A.: Transposons for cancer gene discovery: Sleeping Beauty and beyond. *Genome Biol* 2007, 8 Suppl 1:S15.

Aronovich E.L. et al.: The Sleeping Beauty transposon system: a non-viral vector for gene therapy. Hum Mol Genet 2011, 20(R1):R14–20.

Schmitt T.M. et al.: T cell receptor gene therapy for cancer. *Hum Gene Ther* 2009, 20(11):1240–8.

Clay T.M. et al.: Efficient transfer of a tumor antigen-reactive TCR to human peripheral blood lymphocytes confers anti-tumor reactivity. *J Immunol* 1999, 163(1):507–13.

Roth J.A. et al.: p53 tumor suppressor gene therapy for cancer. *Oncology* (Williston Park) 1999, 13(10 Suppl 5):148–54.

Chen G.X. et al.: Clinical utility of recombinant adenoviral human p53 gene therapy: current perspectives. *Onco Targets Ther* 2014, 7:1901–9.

Collin S.P., Trezise A.E.: The origins of colour vision in vertebrates. Clin Exp Optom 2004, 87(4–5):217–23.

Jacobs G.H.: Evolution of colour vision in mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009, 364(1531):2957–67.

Panchin A.Y. et al.: Asymmetric and non-uniform evolution of recently duplicated human genes. Biol Direct 2010, 5:54.

Yokoyama S. et al.: Molecular basis of spectral tuning in the red and green-sensitive (M/LWS) pigments in vertebrates. *Genetics* 2008, 179(4):2037–43.

Deeb S. et al.: Structure-function relationships in human red/green color vision. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series 1993, 56:13–7.

Jordan G. et al.: The dimensionality of color vision in carriers of anomalous trichromacy. *J Vis* 2010, 10(8):12.

Mancuso K. et al.: Gene therapy for red-green colour blindness in adult primates. *Nature* 2009, 461(7265):784–7.

Simonelli F. et al.: Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther* 2010, 18(3):643–50.

Tomita H. et al.: Channelrhodopsin-2 gene transduced into retinal ganglion cells restores functional vision in genetically blind rats. *Exp Eye Res* 2010, 90(3):429–36.

Ramirez S. et al.: Creating a false memory in the hippocampus. *Science* 2013, 341(6144):387–91.

Bruegmann T. et al.: Optogenetic control of contractile function in skeletal muscle. Nat Commun 2015, 6:7153.

Samson M. et al.: Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996, 382(6593):722–5.

Dean M. et al.: Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996, 273(5283):1856–62.

Hutter G. et al.: Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009, 360(7):692–8.

Allers K. et al.: Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation. Blood 2011, 117(10):2791–9.

Tebas P. et al.: Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. N Engl J Med 2014, 370(10):901–10.

Ebina H. et al.: Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. Sci Rep 2013, 3:2510.

O'Connell M.R. et al.: Programmable RNA recognition and cleavage by CRISPR/Cas9. *Nature* 2014, 516(7530):263–6.

Foster H. et al.: Genetic therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Hum Gene Ther* 2012, 23(7):676–87.

Yamamoto H. et al.: NCoR1 is a conserved physiological modulator of muscle mass and oxidative function. *Cell* 2011, 147(4):827–39.

Hedrick P.W.: Virgin birth, genetic variation and inbreeding. *Biol Lett* 2007, 3(6):715–6.

Davis G.K: Cyclical parthenogenesis and viviparity in aphids as evolutionary novelties. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2012, 318(6):448–59.

Bulletti C. et al.: The artificial womb. *Ann NY Acad Sci* 2011, 1221:124–8.

Devlin B. et al.: The heritability of IQ. *Nature* 1997, 388(6641): 468–71.

Plomin R. et al.: Variability and stability in cognitive abilities are largely genetic later in life. *Behav Genet* 1994, 24(3):207–15.

Spitz E. et al.: Comparative diagnoses of twin zygosity by SSLP variant analysis, questionnaire, and dermatoglyphic analysis. *Behav Genet* 1996, 26(1):55–63.

Karaismailoglu S., Erdem A.: The effects of prenatal sex steroid hormones on sexual differentiation of the brain. J Turk Ger Gynecol Assoc 2013, 14(3):163–7.

Zhang S. et al.: Serotonin signaling in the brain of adult female mice is required for sexual preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, 110(24):9968–73.

Rogaev E.I. et al.: Genotype analysis identifies the cause of the «royal disease». Science 2009, 326(5954):817.

Miller W. et al.: Sequencing the nuclear genome of the extinct woolly mammoth. *Nature* 2008, 456(7220):387–90.

Baker A.J. et al.: Genomic support for a moa-tinamou clade and adaptive morphological convergence in flightless ratites. *Mol Biol Evol* 2014, 31(7):1686–96.

Prufer K. et al.: The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature* 2014, 505(7481):43–9.

Lynch V. et al.: Elephantid genomes reveal the molecular bases of Woolly Mammoth adaptations to the arctic. BioRxiv 2015.

Chesne P. et al.: Cloned rabbits produced by nuclear transfer from adult somatic cells. Nat Biotechnol 2002, 20(4):366–9.

Campbell K.H. et al.: Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature* 1996, 380(6569):64–6.

Чайлахян Л. et al.: Электростимулируемое слияние клеток в клеточной инженерии. Биофизика 1987, 32(5):874–87.

Meng L. et al.: Rhesus monkeys produced by nuclear transfer. Biol Reprod 1997, 57(2):454–9.

Cozzi J. et al.: Procedures for somatic cell nuclear transfer in the rat. *Methods Mol Biol* 2010, 597:137–50.

Wakayama S. et al.: Production of cloned mice from somatic cells, ES cells, and frozen bodies. *Methods Enzymol* 2010, 476:151–69.

Arat S. et al.: 22 semen and reproductive profiles of cloned anatolian grey cattle. *Reprod Fertil Dev* 2014, 27(1):103–4.

Woods G.L et al.: A mule cloned from fetal cells by nuclear transfer.
Science 2003, 301(5636):1063.

Galli C. et al.: Somatic cell nuclear transfer in horses. *Reprod Domest Anim* 2008, 43 Suppl 2:331–7.

Shin T. et al.: A cat cloned by nuclear transplantation. Nature 2002, 415(6874):859.

Lee B.C. et al.: Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature* 2005, 436(7051):641.

Loi P. et al.: Genetic rescue of an endangered mammal by crossspecies nuclear transfer using post-mortem somatic cells. Nat Biotechnol 2001, 19(10):962–4.

Vanderwall D.K. et al.: Equine cloning: applications and outcomes. *Reprod Fertil Dev* 2006, 18(1-2):91-8.

Wakayama S. et al.: Successful serial recloning in the mouse over multiple generations. *Cell Stem Cell* 2013, 12(3):293–7.

French A.J. et al.: Development of human cloned blastocysts following somatic cell nuclear transfer with adult fibroblasts. *Stem Cells* 2008, 26(2):485–93.

Unno N. et al.: Development of an artificial placenta: survival of isolated goat fetuses for three weeks with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 1993, 17(12):996–1003.

Kfoury C.: Therapeutic cloning: promises and issues. *Mcgill J Med* 2007, 10(2):112–20.

Nayernia K. et al.: In vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *Dev Cell* 2006, 11(1):125–32.

Easley C.A. et al.: Gamete derivation from embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells or somatic cell nuclear transfer-derived embryonic stem cells: state of the art. *Reprod Fertil Dev* 2014, 27(1):89–92.

Denton P.W., Garcia J.V.: Novel humanized murine models for HIV research. Curr HIV/AIDS Rep 2009, 6(1):13–9.

Espuny-Camacho I. et al.: Pyramidal neurons derived from human pluripotent stem cells integrate efficiently into mouse brain circuits in vivo. *Neuron* 2013, 77(3):440–56.

Strom S.C. et al.: Chimeric mice with humanized liver: tools for the study of drug metabolism, excretion, and toxicity. *Methods Mol Biol* 2010, 640:491–509.

Han X. et al.: Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice. *Cell Stem Cell* 2013, 12(3):342–53.

Schwitzgebel E.: Do ethicists steal more books? *Philosophical Psychology* 2009, 22(6):711–25.

Olovnikov A.M.: Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory.
Exp Gerontol 1996, 31(4):443–8.

Betts D. et al.: Reprogramming of telomerase activity and rebuilding of telomere length in cloned cattle. Proc Natl Acad Sci USA 2001, 98(3):1077–82.

Poss K.D. et al.: Heart regeneration in zebrafish. Science 2002, 298(5601):2188–90.

Engel F.B. et al.: FGF1/p38 MAP kinase inhibitor therapy induces cardiomyocyte mitosis, reduces scarring, and rescues function after myocardial infarction. Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103(42):15546–51.

Bedelbaeva K. et al.: Lack of p21 expression links cell cycle control and appendage regeneration in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2010, 107(13):5845–50.

Murphy S.V., Atala A.: 3D bioprinting of tissues and organs. Nat Biotechnol 2014, 32(8):773–85.

Ventola C.L.: Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. P T 2014, 39(10):704–11.

Buffenstein R.: Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B* 2008, 178(4):439–45.

Kim E.B. et al.: Genome sequencing reveals insights into physiology and longevity of the naked mole rat. *Nature* 2011, 479(7372):223–7.

Seluanov A. et al.: Hypersensitivity to contact inhibition provides a clue to cancer resistance of naked mole-rat. Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106(46):19352–7.

McCay C.M. et al.: The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition* 1989, 5(3):155–71; discussion 72.

Szafranski K., Mekhail K.: The fine line between lifespan extension and shortening in response to caloric restriction. *Nucleus* 2014, 5(1):56–65.

Mattison J.A. et al.: Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature* 2012, 489(7415):318–21.

Carey J.R. et al.: Life history response of Mediterranean fruit flies to dietary restriction. *Aging cell* 2002, 1(2):140–8.

Kasumovic M.M. et al.: Body condition but not dietary restriction prolongs lifespan in a semelparous capital breeder. *Biology letters* 2009, 5(5):636–8.

Cooper T.M. et al.: Effect of caloric restriction on life span of the housefly, *Musca domestica*. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2004, 18(13):1591–3.

Cava E., Fontana L.: Will calorie restriction work in humans? *Aging* (Albany NY) 2013, 5(7):507–14.

Madeo F. et al.: Can autophagy promote longevity? *Nature cell biology* 2010, 12(9):842–6.

436. Eisenberg T. et al.: Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nature cell biology* 2009, 11(11):1305–14.

437. Morselli E. et al.: Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy. *Cell death & disease* 2010, 1:e10.

438. Hansen M. et al.: A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. *PLoS genetics* 2008, 4(2):e24.

439. Jia K., Levine B.: Autophagy is required for dietary restriction-mediated life span extension in *C. elegans*. *Autophagy* 2007, 3(6):597–9.

Lum J.J. et al.: Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty.
Nature reviews Molecular cell biology 2005, 6(6):439–48.

Ravikumar B. et al.: Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease. *Nature genetics* 2004, 36(6):585–95.

Beauchamp E.M., Platanias L.C.: The evolution of the TOR pathway and its role in cancer. *Oncogene* 2013, 32(34):3923–32.

Saiki S. et al.: Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy* 2011, 7(2):176–87.

Zhou H. et al.: Updates of mTOR inhibitors. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2010, 10(7):571–81.

Dowling R.J. et al.: Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007, 67(22):10804–12.

Chin R.M. et al.: The metabolite alpha-ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR. Nature 2014.

Leontieva O.V. et al.: Weekly administration of rapamycin improves survival and biomarkers in obese male mice on high-fat diet. Aging cell 2014.

Fok W.C. et al.: Mice fed rapamycin have an increase in life span associated with major changes in the liver transcriptome. PLOS ONE 2014, 9(1):e83988.

Miller R.A. et al.: Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction. *Aging Cell* 2014, 13(3):468–77.

Harrison D.E. et al.: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009, 460(7253):392–5.

Baur J.A. et al.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006, 444(7117):337–42.

Miller R.A. et al.: Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences* 2011, 66(2):191–201.

Elmadhun N.Y. et al.: Alcohol Consumption Mitigates Apoptosis and Mammalian Target of Rapamycin Signaling in Myocardium. Journal of the American College of Surgeons 2014.

Foster D.A.: Reduced mortality and moderate alcohol consumption: the phospholipase D-mTOR connection. *Cell cycle* 2010, 9(7):1291–4.

Yu X. et al.: Beneficial and harmful effects of alcohol exposure on *Caenorhabditis elegans* worms. *Biochemical and biophysical research communications* 2011, 412(4):757–62.

Correia S. et al.: Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini Rev Med Chem* 2008, 8(13):1343–54.

Onken B., Driscoll M.: Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* Healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. PLOS ONE 2010, 5(1):e8758.

Martin-Montalvo A. et al.: Metformin improves healthspan and lifespan in mice. Nat Commun 2013, 4:2192.

Chin R.M. et al.: The metabolite alpha-ketoglutarate extends lifespan by inhibiting ATP synthase and TOR. *Nature* 2014, 510(7505):397–401.

Bhattacharya R. et al.: Toxicity of alpha-ketoglutarate following 14-days repeated oral administration in Wistar rats. Cellular and molecular biology 2011, 57 Suppl: OL1543–9.

461. Bhattacharya R., Vijayaraghavan R.: Promising role of alpha-ketoglutarate in protecting against the lethal effects of cyanide. *Human & experimental toxicology* 2002, 21(6):297–303.

462. Bhattacharya R. et al.: Biochemical, oxidative and histological changes caused by sub-acute oral exposure of some synthetic cyanogens in rats: Ameliorative effect of alpha-ketoglutarate. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 2014, 67:201–11.

463. Hariharakrishnan J. et al.: Cyanide-induced changes in the levels of neurotransmitters in discrete brain regions of rats and their response to oral treatment with alpha-ketoglutarate. *Indian journal of experimental biology* 2010, 48(7):731–6.

Bienholz A. et al.: Adverse effects of alpha-ketoglutarate/ malate in a rat model of acute kidney injury. American journal of physiology Renal physiology 2012, 303(1):F56–63.

465. Coudray-Lucas C. et al.: Ornithine alpha-ketoglutarate improves wound healing in severe burn patients: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls. *Critical care medicine* 2000, 28(6):1772–6.

466. Donati L. et al.: Nutritional and clinical efficacy of ornithine alpha-ketoglutarate in severe burn patients. *Clinical nutrition* 1999, 18(5):307–11.

467. De Bandt J.P. et al.: A randomized controlled trial of the influence of the mode of enteral ornithine alpha-ketoglutarate administration in burn patients. *The Journal of nutrition* 1998, 128(3):563–9.

Campbell B. et al.: Pharmacokinetics, safety, and effects on exercise performance of L-arginine alpha-ketoglutarate in trained adult men. *Nutrition* 2006, 22(9):872–81.

Wax B. et al.: Acute L-arginine alpha ketoglutarate supplementation fails to improve muscular performance in resistance trained and untrained men. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2012, 9(1):17.

Greer B.K., Jones B.T.: Acute arginine supplementation fails to improve muscle endurance or affect blood pressure responses to resistance training. *Journal of strength and conditioning research* / National Strength & Conditioning Association 2011, 25(7):1789–94.

Karsegard V.L. et al.: L-ornithine alpha-ketoglutarate in HIV infection: effects on muscle, gastrointestinal, and immune functions. *Nutrition* 2004, 20(6):515–20.

472. Young C. et al.: Hemorrhagic stroke in young healthy male following use of sports supplement Jack3d. *Military medicine* 2012, 177(12):1450–4.

473. Prosser J.M. et al.: Adverse effects associated with arginine alpha-ketoglutarate containing supplements. *Human & experimental toxicology* 2009, 28(5):259–62.

474. Randhawa S. et al.: Anterior segment complications of a nutritional supplement. *Journal of cataract and refractive surgery* 2007, 33(5):918–20.

Chen W. et al.: Anthocyanin-rich purple wheat prolongs the life span of *Caenorhabditis elegans* probably by activating the DAF-16/FOXO transcription factor. *J Agric Food Chem* 2013, 61(12):3047–53.

Leenders M. et al.: Fruit and vegetable intake and causespecific mortality in the EPIC study. *Eur J Epidemiol* 2014, 29(9):639–52.

Pierpaoli W., Regelson W.: Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice. Proc Natl Acad Sci USA 1994, 91(2):787–91.

Anisimov V.N. et al.: Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1757(5–6): 573–89.

Bubenik G.A., Konturek S.J.: Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol* 2011, 62(1):13–9.

Ayyadevara S. et al.: Remarkable longevity and stress resistance of nematode PI3K-null mutants. *Aging Cell* 2008, 7(1):13–22.

Bernardes de Jesus B. et al.: Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 2012, 4(8):691–704.

Bivalacqua T.J. et al.: Gene transfer of extracellular SOD to the penis reduces O₂-* and improves erectile function in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, 284(4):H1408–21.

Fayad R. et al.: Oral administration with papillomavirus pseudovirus encoding IL-2 fully restores mucosal and systemic immune responses to vaccinations in aged mice. J Immunol 2004, 173(4):2692–8.

Mouravlev A. et al.: Somatic gene transfer of cAMP response element-binding protein attenuates memory impairment in aging rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103(12):4705–10.

Nishida F. et al.: Restorative effect of intracerebroventricular insulin-like growth factor-I gene therapy on motor performance in aging rats. *Neuroscience* 2011, 177:195–206.

Schmidt U. et al.: In vivo gene transfer of parvalbumin improves diastolic function in aged rat hearts. *Cardiovasc Res* 2005, 66(2):318–23.

Wang H. et al.: Delayed angiogenesis in aging rats and therapeutic effect of adenoviral gene transfer of VEGF. *Int J Mol Med* 2004, 13(4):581–7.

Zhang G. et al.: Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH. Nature 2013, 497(7448):211–6.

Shen J. et al.: Transplantation of mesenchymal stem cells from young donors delays aging in mice. Sci Rep 2011, 1:67.

Villeda S.A. et al.: Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med* 2014, 20(6):659–63.

Liang P. et al.: Human neural stem cells promote corticospinal axons regeneration and synapse reformation in injured spinal cord of rats. Chin Med J (Engl) 2006, 119(16):1331–8.

Barberi T. et al.: Neural subtype specification of fertilization and nuclear transfer embryonic stem cells and application in parkinsonian mice. *Nat Biotechnol* 2003, 21(10):1200–7.

Petit G.H. et al.: The future of cell therapies and brain repair: Parkinson's disease leads the way. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014, 40(1):60–70.

D'Amour K.A. et al.: Production of pancreatic hormoneexpressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006, 24(11):1392–401.

Johannesson B. et al.: Toward beta cell replacement for diabetes. EMBO J 2015, 34(7):841–55.

Takahashi K., Yamanaka S.: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006, 126(4):663–76.

Zhong X.Y. et al.: Umbilical cord blood stem cells: what to expect. *Ann NY Acad Sci* 2010, 1205:17–22.

Xiao N. et al.: Co-transplantation of mesenchymal stromal cells and cord blood cells in treatment of diabetes. *Cytotherapy* 2013, 15(11):1374–84.

Wang D. et al.: Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience. *Cell Transplant* 2013, 22(12):2267–77.

Liu J. et al.: Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2013, 15(2):185–91.

Canavero S.: The «Gemini» spinal cord fusion protocol: Reloaded. Surg Neurol Int 2015, 6:18.

Behringer W. et al.: Survival without brain damage after clinical death of 60–120 mins in dogs using suspended animation by profound hypothermia. Crit Care Med 2003, 31(5):1523–31.

Balaban E.: Brain switching: studying evolutionary behavioral changes in the context of individual brain development. *Int J Dev Biol* 2005, 49(2–3):117–24.

Estrada V. et al.: Long-lasting significant functional improvement in chronic severe spinal cord injury following scar resection and polyethylene glycol implantation. *Neurobiol Dis* 2014, 67:165–79.

Breidenbach W.C. et al.: Outcomes of the first 2 American hand transplants at 8 and 6 years posttransplant. *J Hand Surg Am* 2008, 33(7):1039–47.

Minev I.R. et al.: Biomaterials. Electronic dura mater for longterm multimodal neural interfaces. Science 2015, 347(6218):159–63.

Soekadar S.R. et al.: An EEG/EOG-based hybrid brain-neural computer interaction (BCI) system to control an exoskeleton for the paralyzed hand. Biomed Tech (Berl) 2015, 60(3):199–205.

Shih J.J. et al.: Brain-computer interfaces in medicine. Mayo Clin Proc 2012, 87(3):268–79.

Wissner-Gross A.D., Freer C.E.: Causal entropic forces. *Phys Rev Lett* 2013, 110(16):168702.

Pietschnig J., Voracek M.: One Century of Global IQ Gains: A Formal Meta-Analysis of the Flynn Effect (1909–2013). *Perspect Psychol Sci* 2015, 10(3):282–306.mm

Prescott V.E. et al: Transgenic expression of bean alpha-amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. J Agric Food Chem 2005,53(23):9023–30.

Genetically modified mush. Nat Biotechnol 2006, 24(1):2.

Lee R.Y. et al: Genetically modified alpha-amylase inhibitor peas are not specifically allergenic in mice. PLOS ONE 2013, 8(1):e52972.

Campbell P.M. et al: Comparison of the alpha-amylase inhibitor-1 from common bean (*Phaseolus vulgaris*) varieties and transgenic expression in other legumes — post-translational modifications and immunogenicity. *J Agric Food Chem* 2011, 59(11): 6047–54.