



# ОГЛАВЛЕНИЕ

От автора .....	9
Избранные места из переписки с динозавром .....	11

## **ГЛАВА I. ХИТРОУМНЫЕ, МНОГООПЫТНЫЕ, РУКОКРЫЛЫЕ .....**

13

Эпидемия .....	13
Почему летучие мыши? .....	16
Чем интересна эволюция летучих мышей? .....	18
Что особенного есть в рукокрылых? .....	20
Аутофагия — ключ к разгадке? .....	22
Многоопытные и хитроумные .....	24
Библиографический список .....	26

## **ГЛАВА II. МИНЕРАЛЬНЫЕ ЯЧЕЙКИ В НУКЛЕИНОВОЙ ОБКЛАДКЕ: В НАЧАЛЕ БЫЛА ЭНЕРГИЯ .....**

29

Митохондрии. Первый шаг к разгадке .....	29
К горячим источникам .....	30
Если к горячим источникам добавить цикличность .....	34
Строительные элементы доклеточных структур .....	38
Такие структуры возможны? .....	42
Жизнь бактерий в архейном замке .....	45
Когда они ломаются .....	48
Непреклонная воля .....	50
Модуляторы иммунитета и опухолевого роста .....	53
Библиографический список .....	55

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ГЛАВА III. ЭНТРОПИЙНЫЕ ПУЛИ ИЗ БУДУЩЕГО</b> .....	<b>59</b>
Квантовый взгляд .....	59
Энтропия, термодинамика и «разумность» жизни .....	61
Квантовый контроль митохондрий .....	65
Естественный отбор и квантовые явления .....	67
Митохондрии и старение .....	69
Возможная квантовая механика эволюции .....	72
Библиографический список .....	76
<b>ГЛАВА IV. НЕВАЖНО, ЧТО ТЫ ГОВОРИШЬ. ВАЖНО – КАК</b> .....	<b>84</b>
Физическая нагрузка как горметический стресс .....	84
От физической нагрузки к управлению иммунитетом .....	87
Вестники перемен .....	90
Физическая нагрузка как умственный труд .....	94
Почему так трудно похудеть на беговой дорожке? .....	97
Толкаем гири, но не забываем про соседей .....	102
Библиографический список .....	104
<b>ГЛАВА V. ЦЕЛЬ – ВСЕ И НИЧТО</b> .....	<b>109</b>
Энтропия к месту и не очень .....	109
Термодинамика и информация .....	111
Теория семантической информации .....	114
Квантовая теория информации .....	115
Где возникают смыслы и цели? Гипотеза безмасштабной когнитивности .....	118
От самогенерации цели к эгоистичности и индивидуальности элементов .....	122
Информационная теория индивидуальности .....	125
Рождение сотрудничества .....	128

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Спонтанная самоорганизация и динамический хаос: две стороны одной медали .....	130
В этом есть СОК .....	133
Клеточные автоматы как модели жизни .....	139
К математическим истокам жизни .....	143
Библиографический список .....	148

### **ГЛАВА VI. ПЕРВАЯ ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ .....**

**153**

Эргодичность и неэргодичность: разные исходы для русской рулетки .....	153
Неэргодичность: как прийти к эволюции от простой конкуренции .....	157
Рождение сложности .....	163
Принцип свободной энергии Карла Фристана .....	166
О сложности и случайности .....	169
Статистическая сложность генома .....	172
От бессмысленной структуры к информационной насыщенности гена .....	174
Мир РНК, вирусный мир и ранние интроны .....	179
Аналогово-цифровой переход, неизбежность гибели от паразитов и необходимость самоликвидации .....	185
Необходимость верхнего и нижнего пределов точности .....	190
Библиографический список .....	194

### **ГЛАВА VII. АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА: ИЕРИХОНСКИЕ ТРУБЫ НАШЕСТВИЯ .....**

**198**

Снова к эгоцентричности генов .....	198
Как странно встретились и странно разошлись. И снова встретились .....	200
Идея симбиоза .....	205

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Во всем виноват кислород .....	208
Крепостные или разбойники? .....	210
Пираты палеопротерозойского моря .....	213
Эволюция цитоскелета .....	222
Развитие оболочек .....	226
Развитие аутофагии, апоптоза и возникновение предпосылок многоклеточности .....	227
Формирование особого эукариотического генетического аппарата .....	230
Рождение разлома .....	237
Библиографический список .....	241
<b>ГЛАВА VIII. У КАЖДОГО ШАГА МНОГО СЛЕДОВ .....</b>	<b>245</b>
Как найти общий язык со своим микробиомом? .....	245
Если друг оказался враг .....	249
Сон определяет контекст .....	253
Козволюция микробиома .....	255
Сила деривативов .....	261
Взаимность эволюционных инноваций .....	265
Два вида биологической сложности .....	268
Библиографический список .....	273
<b>ГЛАВА IX. L'AMOUR À TROIS .....</b>	<b>278</b>
Если с другом вышел в путь .....	278
Об оккупантах и их коллаборантах .....	281
Перпендикулярный взгляд на антибиотики .....	283
Гигиеническая теория .....	288
Инфекции как источники микроуязвимостей .....	290
Расширенный эффект вакцин .....	297

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Взгляд на вакцины и взаимодействие с глобальным микробиомом .....	302
Библиографический список .....	308

### ГЛАВА X. QUORUM SENSE ДЛЯ COSA NOSTRA ..... 313

Кооперативное чувство общего .....	313
Некодирующие РНК — <i>lingua franca</i> всего живого? .....	320
Общий язык между царствами .....	324
Библиографический список .....	328

### ГЛАВА XI. НОВАЯ НАДЕЖДА ПОВСТАНЦЕВ ..... 334

Обоснованная познанием эволюция .....	334
Один мир — одно здоровье .....	339
Биологический менеджмент .....	343
Две стороны эффективной сложности .....	347
Многоклеточность как апгрейд коммуникационных способностей .....	349
Энтропийные циклы биологической сложности .....	353
Библиографический список .....	357

### ГЛАВА XII. ПАДЕНИЕ ЛОНДОНА. В ОХРАНЕ НУЖНЫ ПРЕДАТЕЛИ ..... 359

Рассмотрим иммунитет .....	359
Большой информационный иммунитет .....	362
Тренированный иммунитет .....	364
Две концепции иммунитета .....	371
Модель опасности: дальнейшие выводы .....	374
Библиографический список .....	380

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ГЛАВА XIII. ПОНЯТЬ ОПАСНОСТЬ</b> .....	<b>383</b>
Нервно-иммунная кооперация .....	383
Вкус иммунитета .....	389
Два подхода к восприятию окружающей среды .....	397
Как иммунитет заточивает нервную систему .....	406
Со-действие, со-чувствие и со-противление .....	413
Библиографический список .....	417
<b>ГЛАВА XIV. ПОВЕЗЕТ, ЕСЛИ РАНЬШЕ НЕ ПРИСТРЕЛЯТ</b> .....	<b>421</b>
Деадаптация сегодня, адаптация завтра .....	421
Холерный вибрион. Хакер в мировом океане .....	424
Предопределенная катастрофа .....	429
Странные антитела .....	436
Странный липид .....	440
Самоорганизованная критичность аутоиммунной патологии .....	443
Библиографический список .....	448
<b>ГЛАВА XV. KILLING FOR FUN</b> .....	<b>452</b>
Две концепции рака .....	452
Рак и пластичность генома .....	459
Потеря митохондриального контроля .....	462
Добрые или злые: чьи связи прочнее? .....	468
Митохондрии: ключи с правом передачи .....	474
Эмерджентность канцерогенеза .....	481
Библиографический список .....	485
Эпилог .....	490
Библиографический список .....	498
Указатель .....	499

## ОТ АВТОРА

Я, Алексей Макарушин, врач-ревматолог, микробиолог и иммунолог. Преподавал на кафедре микробиологии и иммунологии Ярославского государственного медицинского университета. Работал в медицинских, фармацевтических и пищевых компаниях России и за рубежом. Сейчас директор по пищевой безопасности, качеству и научной поддержке в международной компании. И наука меня волнует по-прежнему.

За последние два года многие тонкости биологии и медицины, особенно связанные с вирусами, вакцинами и иммунитетом, бывшие ранее предметом дискуссий в очень узком круге специалистов, стали обычными темами для разговоров. Уровень осведомленности многих людей в этих вопросах заметно вырос, и подобные обсуждения часто сводятся к базовым вопросам о сущности жизни и смерти, здоровья и болезней.

Но даже для специалистов, включая врачей, многие фундаментальные теории, достижения и открытия современного естествознания остаются малоизвестными и, как правило, не связанными друг с другом. Что уж говорить о просто интересующихся медициной людях.

Идея изложить некоторые принципы современной биологии и медицины бодрым языком, но без излишнего упрощения вынашивалась давно и в основном подпитывалась общением с одноклассниками по институту (что и дало основание второму названию — «Избранные места из переписки с динозавром»). Стимулом к написанию стало обращение одного из активных ученых, который и предложил мне так же весело изложить биологические концепции.

Работа над книгой началась. Я составил общий план, ознакомился с литературой нужного мне направления и, собственно



## ОТ АВТОРА

говоря, приступил к написанию. В качестве опорной точки выбрал книгу известнейшего ученого Евгения Кунина «Логика случая». Состоялись дискуссии в биологических и медицинских кругах по схожим или смежным темам. Заметную помощь, особенно на самых начальных этапах, оказал доцент кафедры микробиологии и иммунологии ЯГМУ Андрей Васильевич Цветков. Ценные отзывы и комментарии получил от д. м. н., заведующей лабораторией испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России Марианы Константиновны Ерофеевой. Полезные замечания дал мой армейский товарищ, экономист, автор большого числа книг по экономике, истории и социологии, профессор Никита Александрович Кричевский. За что им всем большое спасибо!

В этой книге вы сможете совершенно под другим углом взглянуть на многие эволюционные, биологические и патологические процессы, и, возможно, если не примирить, то хотя бы снизить градус противоречий между разными взглядами на эти процессы, в том числе на актуальные эпидемиологические события.

## ИЗБРАННЫЕ МЕСТА ИЗ ПЕРЕПИСКИ С ДИНОЗАВРОМ

Стало определенной традицией, когда авторы научно-популярных книг с первых строк говорят о том, что их книга не об этом и не о том, а только вот про это, причем книга для широкого круга читателей, но в первую очередь для таких и таких-то. Иногда добавляют: и ни в коем случае не для вот этих (в биологическом научпопе таким водоразделом часто служит отношение к дарвиновской эволюции, антипрививочному движению, идее Творца и Большой Фарме).

Эта книга скорее для случайного читателя, которого заинтересовало броское парадоксальное название, который интересуется естественными науками и предполагает их связь со здоровьем. Ее можно даже считать авантюрной попыткой логически связать многочисленные современные теории эволюции и здоровья (в первую очередь человека) и объяснить, почему автор считает здоровье «ко[нтр]эволюцией». Нужно оговориться, что практически ко всем приводимым в книге фактам и суждениям (даже историческим), как и вообще любым научным утверждениям, можно смело добавлять слова «предполагается», «скорее всего», «вполне возможно» и так далее, что делает выстраиваемые в книге логические связи чуть ли не иллюзорными, но получаемые сюжеты выглядят настолько захватывающими, что заставили автора пройти самому и попытаться провести читателей по тонкой тропинке возле вершин современных молекулярной и эволюционной биологии, иммунологии и микробиологии, не избегая сложных терминов и формул (но и не стремясь к ним без необходимости), над пропастью профанации и псевдонаучных спекуляций. Фрактальный мотив, задаваемый на самых базовых уровнях молекулярной биологии, если не вообще строения

материи, оказывается настолько силен, что считаваемые на них сюжеты повторяются вновь и вновь на разных биологических и эволюционных уровнях, докатываясь до уровней психологических и экономических, кратно усиливаясь на них (не забываем мысленно добавлять «скорее всего», «возможно» и т. п.). Это дало смелость в некоторых местах изложения пересказать известные литературные и кинематографические произведения по фабулам биологических явлений.

Разумеется, нельзя обойтись без практических советов и, согласно складывающейся традиции, лучше дать их сразу, на первой странице, возможно, излишне самоуверенно надеясь, что все последующее изложение прямо или косвенно послужит их достаточно очевидным подтверждением.

1. Спать каждый день не меньше 8 часов
2. Есть то, что нравится, но как можно меньше.
3. Двигаться, как нравится, но как можно больше.
4. Больше думать, меньше руминировать (то есть бесконечно «пережевывать» одни и те же мысли).
5. Больше общаться с другими людьми и животными, быть ближе живому миру вообще.

Отдельные пожелания будут относиться к организации здравоохранения, они будут приведены в соответствующих главах. Так как некоторые обороты в тексте будут повторяться особенно часто, решено их сократить до аббревиатур и соответствующих пиктограмм:

**ОП!** — обсудим подробнее (прямо сейчас!);

**УПС: глава X** — уже проговаривали — смотри: глава X;

**БОН: глава Y** — будет обсуждаться ниже — глава Y.

# ГЛАВА I

## ХИТРОУМНЫЕ, МНОГООПЫТНЫЕ, РУКОКРЫЛЫЕ

*Муза, скажи мне о том многоопытном муже, который,  
Странствуя долго со дня, как святой Илион им разрушен,  
Многих людей города посетил и обычаи видел,  
Много и сердцем скорбел на морях, о спасенье заботясь  
Жизни своей и возврате в отчизну сопутников; тщетны  
Были, однако, заботы, не спас он сопутников: сами  
Гибель они на себя навлекли святотатством, безумцы,  
Съевши быков Гелиоса, над нами ходящего бога, —  
День возврата у них он похитил.*  
Одиссея, Гомер

## ЭПИДЕМИЯ

**В** один из ясных, но нежарких по местным понятиям полдней, в самом конце ноября 2013 года, шайка детей из гвинейской деревни с красивым названием Мелианду (префектура Гекеду региона Нзерекоре) занималась очень интересным делом: охотилась на мелких, размером с ладонь лолибело, недавно поселившихся в дупле старого дерева рядом с деревней. Днем лолибело спят, укрывшись в самой глубине дупла, где, приловчившись, их можно проткнуть длинной заточенной палкой, после чего прямо на этой палке зажарить на костре. Вкус лолибело в общем-то не самый приятный даже по меркам Западной Африки, но когда чувство голода практически постоянно, кусочек зажаренного свежего мяса выглядит очень и очень аппетитным. Однако в не-

умелых руках кусочек мяса может огрызнуться и даже укусить. Похоже, Эмилию Уамуно, самому маленькому из компании ребят, именно так и досталось: укус лолибело оказался довольно болезненным. Эмиль долго плакал от боли и обиды, но старшие ребята угостили своими прожаренными кусочками, чувство мимолетной сытости притупило боль, а потом старшая сестра позвала домой. Небольшая рана плохо заживала, но мало ли ранок и порезов у африканского ребенка в забытой богом деревне? Через несколько дней у Эмиля началась сильная лихорадка, кожа и слизистые стали кровоточить, появился кровавый понос, рвота. 2 декабря 2013 года двухлетний Эмиль Уамуно умер. Еще через несколько дней, испытав похожие мучения, умерли ухаживавшие за ним трехлетняя сестра, мать и бабушка. Затем пришла очередь акушерки, присматривавшей за матерью, которая была беременна очередным ребенком, и похоронных плакальщиц, так как Уамуно принадлежали к уважаемому клану. С плакальщицами и акушеркой болезнь пришла в соседние деревни и начала свой траурный марш по автотрассе от Гекеду на Конакри, столице Гвинеи, вдоль границы со Сьерра-Леоне.

650 километров болезнь преодолела за три месяца, и к марту 2014 года уже бушевала в самом Конакри, перенаселенном двухмиллионном городе, а также легко перетекла в соседние Сьерра-Леоне и Либерию. Чуть позже вспышки страшной геморрагической лихорадки возникли в Нигерии, Конго и Мали, к началу 2015 года отдельные случаи были зарегистрированы в Сенегале, Италии, Великобритании и даже в США. По-настоящему беспрецедентные противоэпидемические мероприятия стали применяться только спустя почти год после первых случаев заболевания. Тысячи добровольцев отправились в Западную и Центральную Африку под эгидой ВОЗ и «Врачей без границ». 8 августа 2014 года ВОЗ объявила геморрагическую лихорадку Эбола угрозой мирового масштаба. 24 сентября президент США Барак Обама, выступая на 69-й сессии Генассамблеи ООН, назвал вспышку Эбола в Западной Африке одной из трех главных угроз для мира, наряду с ИГИЛ и Россией. К середине 2015 года ситуацию, по крайней мере с Эболой, удалось стабилизировать: 9 мая 2015 года Либерия первой из западноафриканских стран заявила о победе над эпидемией, хотя только первая неделя октября 2015 года стала первой неделей, когда не было отмечено ни одного нового случая в исходном ареале инфекции — Гвинее,

Сьерра-Леоне и Либерии. По данным ВОЗ (2015), число заболевших геморрагической лихорадкой Эбола за 2014–2015 годы составило 25 575 человек, из них погибло 11 313 человек, летальность составила 44 %.

---

Довольно быстро выяснилось, что возбудителем заболевания является вариант Макона заирского эболавируса, практически бессимптомно циркулирующего среди африканских летучих мышей, в том числе упомянутых долибелло, имеющих систематическое название ангольского складчатогуба (*Mops condylura*).

---



Вообще большинство высоковирулентных для человека и других приматов вариантов эболавирусов имеет естественный резервуар инфекции среди рукокрылых — в нескольких семействах летучих мышей, циркулируя среди них практически бессимптомно.

Предполагая, что значительное число, если не большинство заболеваний не только человека, но и животных имеет инфекционную природу, трудно не задаться вопросом: почему одни и те же инфекционные агенты являются мирными сожителями одних животных и смертельно опасными врагами для других, даже эволюционно близких? Какие различия в физиологии и иммунитете отвечают за невосприимчивость у одних и сверхвысокую чувствительность у других? Пример лихорадки Эбола один из наиболее выразительных, наряду, пожалуй, с чумой и холерой (**БОН: глава XIV**). Но представляется, что и у большинства инфекционных агентов есть поддерживающие резервуары среди слабо- или вовсе невосприимчивых животных и есть «страдающие» популяции экологически смежных с ними видов. Может ли сама восприимчивость к инфекции нести какую-то иную эволюционную роль, кроме тупикового пути пассивного страдания? Последний вопрос можно задать и в отношении всех болезней — есть ли в них какой-либо скрытый или неочевидный смысл и можно ли их избежать, оставаясь здоровым как можно дольше?

Понимание отношений летучих мышей и вирусов зоонозных заболеваний, особенностей физиологии и иммунитета летучих мышей, причин невероятной для их размеров продолжительно-

сти жизни могут стать первым шагом в ответах на поставленные вопросы. **ОП!**

## ПОЧЕМУ ЛЕТУЧИЕ МЫШИ?

Летучие мыши, точнее рукокрылые, второй по численности видов отряд среди млекопитающих — более 1 300, то есть около 20 % всех видов зверей. Больше видов только у грызунов — около 2 300, играющих, к слову, не менее важную роль в циркуляции многих опасных для человека патогенов. Несмотря на кажущееся внешнее сходство, рукокрылые и грызуны эволюционно довольно далеки: генетически летучие мыши ближе к парнокопытным, хищникам и китообразным, чем к грызунам, более близким, например к приматам. Многообразие видов предполагает и множество стратегий выживания, хотя в большинстве случаев о рукокрылых, как и о грызунах, можно говорить как об общественных мелких хищниках, ведущих скрытный образ жизни (даже вегетарианские виды летучих мышей по сути охотятся на плоды растений, что разительно отличается от неторопливого пастбищного поедания травы копытными).

*Общинность летучих мышей иногда имеет экстремальный характер: оценки численности крупнейших колоний близкого родственника ангольского складчатогуба — мексиканского (*Tadarida brasiliensis*) — достигают невероятной цифры в 35 млн особей (бракенские пещеры неподалеку от Сан-Антонио в Техасе), что называют крупнейшим скоплением млекопитающих на Земле, включая человека (сопоставимую численность людей имеют только городские агломерации Токио-Иокогама и Джакарта). Даже сравнительно мелкие колонии лолібело — ангольского складчатогуба — насчитывают порядка полутысячи особей, что при плотности заселения в дневках нескольких сотен на квадратный метр позволяет им относительно комфортно размещаться для дневного сна в одном или нескольких дуплах больших тропических деревьев, но в то же время становится легкой добычей после нескольких метких ударов заточенной палкой. Самоуправление подобных колоний рукокрылых без развитого бю-*

*рократического аппарата (а они, несомненно, как-то самоуправляются — иначе невозможно решить ни санитарно-гигиенические, ни даже транспортные вопросы: вылет порядка 5 000 особей в секунду из сравнительно узких выходов бракенских пещер без давки и очередей) заслуживает отдельных исследований, но уже сейчас можно сказать, что они очевидным образом будут лить воду на мельницу анархо-синдикализма, заставляя переворачиваться в могилы Пьера Прудона, Петра Кропоткина и Нестора Махно. Вместе с удивительной самоорганизованностью летучие мыши демонстрируют, по крайней мере в части случаев вирусных инфекций, феномен индивидуального перехода на самоизоляция, если инфекционный процесс отдельной особи выходит из-под контроля (переходит из субклинической формы в клиническую).*

Если эпидемиологические аспекты особой «принимаемости» вирусов летучими мышами достаточно ясны: скученность дневок, обилие насекомых-экзопаразитов (потенциальных векторов переноса), осуществление дальних — до сотен километров — миграций, образ жизни в составе сложных экосистем, предполагающий частые межвидовые контакты и, соответственно, возможность межвидовой передачи вирусов, то роль физиологических и иммунологических феноменов у летучих мышей остается активно обсуждаемой. Некоторые черты биологии летучих мышей — большая продолжительность жизни и низкая подверженность опухолевым заболеваниям очевидным образом подтверждают связь этих явлений с особенностями иммунитета, обеспечивающими устойчивость к невероятному числу вирусов. Летучие мыши являются чемпионами среди млекопитающих (а, возможно, и позвоночных) по числу переносимых вирусов в среднем на один вид. В печальном первенстве общего числа переносимых вирусов-возбудителей заболеваний человека и животных (зоонозов) рукокрылые делят чемпионство с грызунами, добившихся аналогичного результата (порядка 60–65 вирусов) за счет максимального среди млекопитающих общего числа видов. К актуальным для человека зоонозам относятся переносимые летучими мышами упомянутые вирус Эбола и близкие филовирусы, все лиссавирусы, включая вирус бешенства (и исключая на данный



момент только вирус Мокола), парамиксовирусы и десятки других вирусов, возбудителей опасных инфекций человека и животных. Особого упоминания заслуживают коронавирусы, включая мрачный «вирус десятилетия» — возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома-2, трагический символ 2020 года. Почти все вирусы, переносчиками которых являются рукокрылые, относятся к РНК-вирусам. Важным исключением являются несколько гепаднавирусов, возможно, предковых форм вируса гепатита В человека (однако носительство этого вируса у собственно летучих мышей пока не выявлено). Хотя по генетическим механизмам именно гепаднавирусы, как и все параретровирусы, через механизм обратной транскриптазы (то есть переписи РНК в ДНК) очень близки РНК-вирусам. Можно обсуждать, являются ли летучие мыши единственными или одними из основных хозяев этих вирусов, или промежуточными переносчиками, но несомненно, что организм рукокрылых выглядит, как проходной двор для РНК-вирусов; некоторые, похоже, остаются с ними и на всю жизнь.

## ЧЕМ ИНТЕРЕСНА ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕТУЧИХ МЫШЕЙ?

В программной статье Линь-Фа Вана, Питера Уокера и Лео Пуна (*Wang L-F. et al., 2011*) были намечены следующие контуры эволюционной взаимосвязи летучих мышей и особо опасных (для других животных) вирусов.

1. Хотя возникновение собственно летучих мышей относится к позднему меловому периоду (около 70 млн лет назад), рождение необыкновенного видового разнообразия у рукокрылых связывают с периодом непосредственно после массового мел-палеогенового вымирания (66 млн лет назад), когда вымерло до 20 % семейств животных, включая практически всех крупных и большинства средних. Во многих сценариях этой катастрофы (внеземной импакт, вулканическая деятельность и т. п.) летучие мыши (и связанные с ними вирусы) получают определенное преимущество перед другими животными благодаря некоторым особенностям своей биологии, например:

## ЧЕМ ИНТЕРЕСНА ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕТУЧИХ МЫШЕЙ?

- Малые размеры; они позволяют легко находить убежище и обеспечивают меньшую потребность в энергии<sup>1</sup>;
- Скрытный образ жизни, по причине которого в начальный момент катастрофы животные могли находиться в укрытии;
- Способность к полету и склонность к миграции, что позволяет сравнительно быстро находить подходящие новые места обитания;
- Жизнь в больших скоплениях, что дает более широкие возможности для спаривания;
- Способность впадать в спячку, что позволяет экономить энергию и выживать при низких температурах;
- Способность к эхолокации, позволяющая быть независимыми от сниженного солнечного освещения;
- Использование насекомых в качестве пищи, что позволяет иметь одну из наиболее стабильных основ питания.

2. Сравнительно благополучное выживание в мел-палеогеновую катастрофу дало летучим мышам возможность сохранить и развить как свои специфические биологические черты, так и свой базовый репертуар вирусов, с которым они в дальнейшем совместно непрерывно эволюционировали в течение последующих 66 млн лет. Большинству других животных, в том числе предкам приматов, пришлось радикально менять образ жизни, проходить (и еще не раз) через «бутылочные горлышки» эволюции, теряя одних и заново обретая новых вирусов-сожителей. Десятки миллионов лет совместной притирки друг к другу позволили определенным вирусам и летучим мышам сформировать свой очень устойчивый способ мирного сосуществования. Разные сценарии мел-палеогеновой катастрофы оказывают предпочтение разным вариантам вирусных стратегий выживания. Так, медленное прогрессирующее вымирание хозяина дает больший шанс вирусам с большим адаптационным потенциалом (таким, как РНК-вирусы), в отличие от стремительного варианта, когда шансы больше у вирусов с широким диапазоном хозяев,

---

<sup>1</sup> В отсутствие общепринятого определения энергии под «энергией» понимается в данной книге та мера перехода движения материи из одной формы в другую, которую можно измерить и подсчитать в джоулях.

когда кто-то из них оказался способным выжить. Изоляция и сокращение популяции вирусного хозяина, формирование эволюционного «бутылочного горлышка» как для хозяина, так и для вируса, ведущее к снижению генетического разнообразия обоих, способствует маловирулентным вирусам с длительной персистенцией в хозяине и способностью к вертикальной передаче. Способность хозяина к миграции и выходу из изоляционного тупика дает предпочтение вирусам со способностью быстрой адаптации к новым хозяевам (РНК-вирусы). В этом свете сочетание особенностей летучих мышей и их преимущественная инфицированность РНК-вирусами становится вполне объяснимой (аналогично сложившаяся взаимная адаптация приматов и герпесвирусов также, очевидно, имеет свое эволюционное объяснение).

3. Те же особенности биологии летучих мышей, которые помогли им пережить мел-палеогеновую катастрофу (в первую очередь — умение летать), а также прямо или косвенно связанные с ними особенности физиологии — и здесь в первую очередь способность быстро менять температуру тела (в состоянии гибернации и при выходе из нее) обеспечили рукокрылым уникальность энергетического метаболизма, недоступную для других животных: с одной стороны, возможность его сверхвысокой мобилизации, с другой — практически полной остановки. Высокий энергетический статус способствует большей вероятности межвидовой передачи вирусов и их быстрому переносу на значительные расстояния, низкий энергетический статус — фиксации состояния персистенции, не реализующейся в острое заболевание.

## ЧТО ОСОБЕННОГО ЕСТЬ В РУКОКРЫЛЫХ?

Группа Линь-Фа Ван сочла митохондрии летучих мышей ключевыми клеточными элементами, обеспечивающими им способность к полету, уникальное долголетие (и малую подверженность опухолевым заболеваниям) и устойчивость к вирусным инфекциям. Можно отметить, что птицы также могут служить резервуаром множества вирусных инфекций (и также преимущественно вызываемых РНК-вирусами), но они не обладают настолько выраженным сравнительным долголетием. Количе-

ство исследований, посвященных раскрытию непосредственных молекулярно-биологических и иммунологических механизмов долголетия и устойчивости к вирусам у рукокрылых в последние годы росло практически экспоненциально. К сожалению, ярких открытий на этом пути было сделано на удивление мало.

---

**Можно надеяться, что коронавирусная пандемия 2020-2021 годов, в происхождение которой летучие мыши также оказались неудивительным образом вовлеченными, даст этим исследованиям дополнительный сверхмощный импульс.**

---



К 2021-му было выявлено, например, что у многих, если не всех летучих мышей отсутствуют гены, относящиеся к распознаванию внеядерной ДНК, что обычно играет важнейшую роль в инициации противовирусного иммунитета у других млекопитающих. Также выявлено отсутствие генов для некоторых рецепторов у так называемых клеток-киллеров. Стало понятно, что основным мотивом реакции летучих мышей на вирусную инфекцию является пассивный, даже супрессивный (тормозящий реакцию) вариант иммунного ответа, в котором специфический иммунитет, реализуемый через специфические антитела и/или Т-клетки, играет сравнительно незначительную роль, несмотря на исходно более высокий репертуар специфических антител (но не специфических Т-рецепторов). Основным двигателем иммунного ответа на вирусную инфекцию является условно пассивный интерферон-опосредованный иммунный ответ, постоянно находящийся у летучих мышей во «включенном» состоянии на фоне «выключенного» специфического активного ответа, опосредуемого провоспалительными цитокинами. Запаздывание интерферон-опосредованного иммунного ответа у человека с последующей сверхактивацией в форме цитокинового шторма (**БОН: глава IV**) служит предпосылкой тяжелого течения коронавирусной инфекции. Несмотря на частые эпизоды сверхвысокого уровня метаболизма, связанные с полетной активностью, и соответственно, ожидаемых пиков мутагенных свободнорадикальных активных форм кислорода, как наблюдается у других животных, у летучих мышей не найдено. Также не обнаружено нарастания мутаций в митохондриальных генах; напротив, выявлена тенденция

к уменьшению генетической вариантности в митохондриях (гетероплазмии), что связывается со сверхэффективным механизмом их удаления или репарации. Важнейшей частью этого механизма служит, например, повышенная экспрессия гена ABCB1, кодирующего Р-гликопротеин — белок группы ABC-транспортёров, трансмембранных переносчиков различных веществ. Собственно, Р-гликопротеин и считается ответственным за «вынос» из клетки ряда веществ, в том числе лекарств, обладающих мутагенным потенциалом. Низкая генетическая вариативность митохондрий у летучих мышей позволяет успешно реализовываться крайне необходимой функциональной вариативности: на самом деле не все митохондрии даже в одной клетке одинаковые, «штампованные» по одному лекалу. Существуют функциональные субпопуляции митохондрий, различающиеся по локализации, биохимической активности и морфологии. Можно предполагать, что изменение субпопуляционного профиля митохондрий составляет основное содержание многих патологий, в частности метаболических заболеваний (*Ngo J. et al.*, 2021).

У летучих мышей не выявлено достоверно увеличенной экспрессии генов и внеклеточной активности основных антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы. Хотя, как в свое время показали исследования автора, более важное функциональное значение имеет внутриклеточная активность антиоксидантных ферментов, определяемая не столько уровнем их экспрессии, сколько формированием и локализацией ферментативных комплексов.

## АУТОФАГИЯ — КЛЮЧ К РАЗГАДКЕ?

Важной находкой можно считать более высокий уровень аутофагии у некоторых видов летучих мышей, причем как базовой, так и индуцированной (*Laing E. D.*, 2019). Аутофагия — процесс внутриклеточного удаления органелл и макромолекул, в первую очередь поврежденных. Этот феномен у летучих мышей, очевидно, в значительной степени относится к удалению регулированных оксидативным стрессом митохондрий. Аутофагия может выполнять как функцию «очищения» клетки, так и питания в условиях голодания. Исследования в области аутофагии

находятся в мейнстриме современной молекулярной биологии, что особенно подтвердилось присуждением Есинори Осуми Нобелевской премии в 2016 году именно за выдающиеся работы в этой области (единственная в прошедшем десятилетии Нобелевская премия в области физиологии и медицины, присужденная одному человеку).

Аутофагия у летучих мышей очень активно стимулируется вирусами, и после своего запуска активно предотвращает развитие вирусной инфекции, в том числе в отношении других вирусов. Антивирусное действие аутофагии у рукокрылых опосредовано через механизмы врожденного иммунитета, в целом нетипичные для других млекопитающих, то есть оказываясь еще одним вариантом интерференции.

---

Аутофагия может выступать альтернативой основному виду программируемой клеточной смерти — апоптозу, «стандартному» пути устранения вирус-инфицированных и перерожденных опухолевых клеток (в отношении опухолевых клеток аутофагия может даже выступать усилителем их выживаемости): механизм аутофагии еще оставляет клетке шанс на выживание, а запущенный механизм апоптоза — уже нет. Необходимо отметить, что было бы опрометчиво голодание животного считать универсальным инструментом некоего «очистения» всего организма путем аутофагии, которая все-таки сама по себе отчетливо внутриклеточное явление, но, безусловно, способное дать выраженные положительные проявления и на уровне организма.



У большинства летучих мышей заблокированы или заторможены традиционные для других млекопитающих механизмы неспецифической противовирусной внутриклеточной защиты: упоминавшееся уничтожение свободной внутриклеточной ДНК (сигнальный путь STING), формирование ключевых внутриклеточных инструментов воспаления — инфламмасом (сигнальные пути NLRP3 и PYHIN/ AIM), выработка одного из основных медиаторов воспаления при вирусной инфекции — интерлейкина-1-бета (*Irving A. T. et al., 2021*). Так как значительная доля свободной ДНК относится к митохондриальной ДНК (мтДНК) — важнейшему средству внутри- и межклеточной коммуникации, то заторможенный путь STING предоставляет митохондрию больше функциональной свободы.

## МНОГООПЫТНЫЕ И ХИТРОУМНЫЕ

В очень большом обобщении можно констатировать, что стратегия иммунных процессов у летучих мышей подобна стратегии восточных единоборств или пути Одиссея: уход от прямого противодействия, направление силы противника в свою пользу, навязывание своих условий взаимодействия (рис. 1).



Рис. 1. Многоопытные, хитроумные, рукокрылые

Несмотря на выраженную эффективность метаболических и иммунных механизмов летучих мышей, их удивительную «вписываемость» в самые разнообразные экологические ниши, нельзя сказать, что они совершенно безупречны и обеспечивают мышам универсальную невосприимчивость к инфекциям. В последние годы целые многотысячные, если не многомиллионные колонии североамериканских летучих мышей буквально выка-

шивает эпидемия синдрома «белого носа». Счет жертв идет уже на десятки миллионов, ставя под угрозу выживания целые популяции и даже виды рукокрылых. Возбудителем заболевания является холодолюбивый грибок *Pseudogymnoascus destructans*, предпочитающий укромные места с температурой от +4 до +20°C. Такие же места предпочитают для зимней спячки летучие мыши. Здоровые мыши обычно несколько раз за время сна просыпаются не более чем на час, при этом их температура повышается. Заразившись, летучие мыши часто и надолго выходят из спячки, начинают беспокойно летать. Такие интенсивные пробуждения ведут к быстрой потере накопленных жировых запасов. Затем на крыльях возникают плохо заживающие рубцы, на мордочках высыпает белый грибковый налет. В большинстве случаев летучая мышь погибает, не дождавшись времени нормального весеннего пробуждения. Важно отметить, что грибок *Ps. destructans*, ставший причиной североамериканской эпидемии у летучих мышей, имеет европейское происхождение, а сами европейские летучие мыши вполне устойчивы к этой инфекции. Поэтому даже такая продвинутая система защиты от инфекций, комбинирующая механизмы, связанные как с повышенной, так и пониженной температурой, может быть взломана. И даже неудивительно, что взломщиками оказались грибки, одни из самых изощренных паразитов, на счету которых сотни и тысячи исчезнувших с лица Земли видов, включая, возможно, самых исполинских ее хозяев — динозавров (**БОН: глава IX**).

Касательно же самих летучих мышей, давших нам первую подсказку о связях здоровья и эволюции, можно заключить, что биологические особенности летучих мышей, а именно способность к полету, то есть экстремальной физической мобилизации, устойчивость к множеству опасных для других млекопитающих вирусов, невероятно высокая продолжительность жизни, умение впадать в ступор и спячку, не одна, а несколько «нормальных» температур тела в зависимости от физиологического статуса — все эти особенности в значительной, если не определяющей степени вызваны невероятным взаимодействием необыкновенно точно отрегулированных систем энергетического метаболизма и иммунитета. Краеугольным камнем этого взаимодействия являются митохондрии, удивительные двигатели эволюции эукариот (организмов на основе клеток, обладающих ядром, включая все многоклеточные организмы) и гаранты их здоровья.



## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Крускоп С. В. Летучие мыши: Происхождение, места обитания, тайны образа жизни. — М.: Фитон XXI, 2013.
2. Wang L.-F., Walker P. J., Poon L. L. M. Mass extinctions, biodiversity and mitochondrial function: are bats 'special' as reservoirs for emerging viruses? (2011). *Curr. Opin. Virol.*; 1: 649–657.
3. Calisher C. H., Childs J. E., Field H. E., Holmes K. V., Schountz T. (2006). Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin. Microbiol. Rev.*; 19: 531–545.
4. Luis A. D., Hayman D. T. S., O'Shea T. J., Cryan P. M., Gilbert A. T., Pulliam J. R. C., Mills J. N., Timonin M. E., Willis C. K., Cunningham A. A., Fooks A. R., Rupprecht C. E., Wood J. L., Webb C. T. (2013). A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc Royal Soc B Biol Sci.*; 280: 20122753.
5. Mandl J. N., Schneider C., Schneider D. S., Baker M. L. (2018). Going to Bat(s) for Studies of Disease Tolerance. *Front. Immunol.* 9: 2112.
6. Zhang G., Cowled C., Shi Z., Huang Z., Bishop-Lilly K. A., Fang X., Wynne J. W., Xiong Z., Baker M. L., Zhao W., Tachedjian M., Zhu Y., Zhou P., Jiang X., Ng J., Yang L., Wu L., Xiao J., Feng Y., Chen Y., Sun X., Zhang Y., Marsh G.A., Crameri G., Broder C. C., Frey K. G., Wang L. F., Wang J. (2013). Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. *Science* 339: 456–60.
7. Shen Y. Y., Liang L., Zhu Z. H., Zhou W. P., Irwin D. M., Zhang Y. P. (2010). Adaptive evolution of energy metabolism genes and the origin of flight in bats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107: 8666–71.
8. Ngo J., Osto C., Villalobos F., Shirihai O. S. (2021). Mitochondrial Heterogeneity in Metabolic Diseases. *Biology.* 10 (9): 927.
9. Laing E. D., Sterling S. L., Weir D. L., Beauregard C. R., Smith I. L., Larsen S. E., Wang L.-F., Snow A. L., Schaefer B. C., Broder C. C. (2019). Enhanced Autophagy Contributes to Reduced Viral Infection in Black Flying Fox Cells. *Viruses*, 11, 260.

10. Jacquet S., Pons J.-B., De Bernardo A., Ngoubangoye B., Cosset F.-L., Régis C., Etienne L., Pontier D. (2019). Evolution of hepatitis B virus receptor NTCP reveals differential pathogenicity's and species specificities of hepadnaviruses in primates, rodents, and bats. *J Virol.* 93: e 01738-18.

11. Subudhi S., Rapin N., Misra V. (2019). Immune System Modulation and Viral Persistence in Bats: Understanding Viral Spillover. *Viruses*, 11, 192.

12. Koh J., Itahana Y., Mendenhall I. H., Low D., Soh E. X. Y., Guo A. K., Chionh Y. T., Wang L.-F., Itahana K. (2019). ABCB1 protects bat cells from DNA damage induced by genotoxic compounds. *Nature Communications* 10: 2820.

13. Szentiványi T., Christe P., Glaziot O. (2019). Bat Flies and Their Microparasites: Current Knowledge and Distribution. *Front. Vet. Sci.* 6: 115.

14. O'Shea T. J., Cryan P. M., Cunningham A. A., Fooks A. R., Hayman D. T. S., Luis A. D., Peel A. J., Plowright R. K., Wood J. L. N. (2014). Bat Flight and Zoonotic Viruses. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 20, No. 5.

15. Munshi-South J., Wilkinson J. S. (2010). Bats and birds: Exceptional longevity despite high metabolic rates. *Ageing Research Reviews* 9, 12–19.

16. Kuzmin I. V., Bozick B., Guagliardo S. A., Kunkel R., Shak J. R., Tong S., Rupprecht C. E. (2011). Bats, emerging infectious diseases, and the rabies paradigm revisited. *Emerging Health Threats Journal*, 4: 7159.

17. Caron A., Bourgarel M., Cappelle J., Liégeois F., De Nys H. M., Roger F. (2018). Ebola Virus Maintenance: If Not (Only) Bats, What Else? *Viruses*, 10, 549.

18. Foley N. M., Hughes G. M., Huang Z., Clarke M., Jebb D., Whelan C. V., Petit E. J., Touzalin F., Farcy O., Jones G., Ransome R. D., Kacprzyk J., O'Connell M. J., Kerth G., Rebelo H., Rodrigues L., Puechmaille S. J., Teeling E.C. (2018). Growing old, yet staying young: The role of telomeres in bats' exceptional longevity. *Sci. Adv.* 4.

19. Chionh Y. T., Cui J., Koh J., Mendenhall I. H., Ng J. H. J., Low D., Itahana K., Irving A. T., Wang L.-F. (2019). High basal heat-shock protein expression in bats confers resistance to cellular heat/oxidative stress. *Cell Stress and Chaperones* 24: 835–849.

20. Schountz T., Baker M. L., Butler J., Munster V. (2017). Immunological Control of Viral Infections in Bats and the Emergence of Viruses Highly Pathogenic to Humans. *Front. Immunol.* 8: 1098.

21. Guy C., Thiagavel J., Mideo N., Ratcliffe J. M. (2019). Phylogeny matters: revisiting ‘a comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses’. *R. Soc. open sci.*6: 181182.

22. Jebb D., Foley N. M., Whelan C. V., Touzalin F., Puechmaille S. J., Teeling E. C. (2018). Population level mitogenomics of long-lived bats reveals dynamic heteroplasmy and challenges the Free Radical Theory of Ageing. *Nature. Scientific Report* 8: 13634.

23. Wynne J. W., Shiell B. J., Marsh G. A., Boyd V., Harper J. A., Heesom K., Monaghan P., Zhou P., Payne J., Klein R., Todd S., Mok L., Green D., Bingham J., Tachedjian M., Baker M. L., Matthews D., Wang L.-F. (2014). Proteomics informed by transcriptomics reveals Hendra virus sensitizes bat cells to TRAIL-mediated apoptosis. *Genome Biology* 15: 532.

24. Hoelzer M., Schoen M., Wulle J., Mueller M. A., Drost C., Marz M., Weber F. (2019). Virus and Interferon Alpha-Induced Transcriptomes of Cells from the Microbat *Myotis daubentonii*. *iScience*, 27: 647–661.

25. Irving A. T., Ahn M., Goh G., Anderson D. E., Wang L.-F. (2021). Lessons from the host defenses of bats, a unique viral reservoir. *Nature*. Vol. 589 (7842): 363–370.

## ГЛАВА II

# МИНЕРАЛЬНЫЕ ЯЧЕЙКИ В НУКЛЕИНОВОЙ ОБКЛАДКЕ: В НАЧАЛЕ БЫЛА ЭНЕРГИЯ

*Отыщи всему начало, и ты многое поймешь.*  
Козьма Прутков

## МИТОХОНДРИИ. ПЕРВЫЙ ШАГ К РАЗГАДКЕ

**Б**ез митохондрий нет жизни животных, растений и грибов, но и ненасильственная смерть многоклеточных организмов неотрывно связана с этими удивительными структурами. Они — своеобразная альфа и омега для всех эукариот. Если каждая ныне живущая бактерия — это по сути клон древнейшей бактерии, жившей 3,5 миллиарда лет назад, просто с накопленной за это время гигантской суммой ошибок репликации при простом делении пополам и огромной сумятицей, вносимой горизонтальным переносом генов пару раз на тысячи поколений, то практически каждый эукариотический организм, даже одноклеточный, всегда приблизительно наполовину новый организм по отношению к своему предку, хоть и не всегда непосредственному (почкование или простое деление пополам, например, может служить таким пропуском предка). И именно митохондрия сделала из своего

симбиоза с древней археей ту эукариотическую клетку, ту выдающуюся эволюционирующую машину, которая привела к возникновению животных, растений и всех пяти распознаваемых на сегодняшний день супергрупп эукариот. Ту эукариотическую клетку с ее врожденными противоречиями, проявляющимися или в виде типичных сбоев в ее функционировании, или в виде иных проблем, например с соседями, такими же, как она, эукариотами, или с совсем непохожими на нее вирусами и бактериями. То есть с врожденной предрасположенностью к болезням и, в конце концов, к смерти. Поэтому в отношении роли митохондрий для здоровья человека предлагается рассмотреть для начала только два самых важных аспекта, соотносящихся с центральной идеей данной книги: как появилась электрон-транспортная цепь (ЭТЦ) — ключевое событие для возникновения жизни<sup>2</sup> и самый важный энергетический механизм в митохондриях, и как правильно организованный энергетический метаболизм клетки определяет ее гомеостаз и адаптационные способности организма. Если рассматривать эволюцию именно энергетического метаболизма от самых истоков зарождения жизни, то мы по прямой линии скорее наследники бактерий-предков митохондрий, чем архей, приютивших их хозяев.

## К ГОРЯЧИМ ИСТОЧНИКАМ

По крутым, покрытым облаками склонам узкого ущелья к мелкой горной речке сползают сине-зеленые волны высоких сосен. Иногда в утреннем тумане возникает просвет, и, если взглядеться, на крутом правом берегу проступают контуры полуразрушенного каменного строения метров двадцать высотой. Я сижу на противоположном берегу, где спуск к реке более пологий, на ступенях недавно отреставрированного великокняжеского дворца XIX века в мавританском стиле. Километрах в двух отсюда, уже на левом берегу, есть похожие, но совсем малозаметные за городской застройкой развалины второй каменной башни. Это останки «парных» крепостей легендарных братьев Петре и Гогиа Авалишвили — феодалов с явными раз-

<sup>2</sup> Хотя сама жизнь отдельных существ, большей частью паразитов, в принципе возможна и без ЭТЦ.

бойничьими наклонностями, постоянно враждовавших друг с другом, но изредка и замирявшихся. Крепость Петре — Петрес-цихе — была главной, но только вместе со второй — Гогиас-цихе — обретала полноценное стратегическое значение: крепости охраняли древнюю переправу через Куру, по которой часто шли в центральную Грузию захватчики с юга.

В голову приходит мысль, что здесь может быть еще один вариант разгадки происхождения названия этого места. Тысяча триста лет назад сюда пришли арабы. Возможно, укрепления на этих местах существовали и до [без]башенных братьев Авалишвили. «Две башни» — по-арабски «боржан» («боржан» одно слово, без числительного, так как семитские языки — из ныне существующих иврит и арабский — сохранили уникальную форму двойственного числа существительных, практически утраченную в индоевропейских языках). В местном картлийском наречии «боржан» — «боржани» за века легко могли превратиться в «Боржоми». Старые источники «Боржоми» находятся как раз неподалеку, с другой стороны Куры, где к стремительной горной реке торопливо подбирается не то маленькая речка, не то большой ручей Боржомка.

Ранним утром возле павильона «Боржоми» еще совсем мало курортников, и вода из крана льется не полной струей, а прерывистой маленькой струйкой, но все равно чувствуется устойчивый запах сероводорода. Сто семьдесят лет назад здесь была яма, заполненная слегка замутненной, но сильно пахнущей водой. Со дна ямы била мощная горячая струя. Сильно щелочная вода источника зарождается в нескольких километрах под землей, в толщах вулканической породы, где еще незастывшая магма подбирается исключительно близко к земной поверхности. Считается, что часть этой воды имеет ювенильное происхождение, то есть образуется в ходе прямой реакции выделяющихся из магматических масс кислорода и водорода. Хотя это (и не только) делает боржомскую воду весьма особенной, но на самом деле щелочных гидрокарбонатных источников иного происхождения на Земле всегда было относительно много как на поверхности, так и в морской глубине или на границе воды и суши. Вполне возможно, щелочные источники могли возникнуть и на дне или берегу соленого озера,

похожего на нынешнее Мертвое море, расположенное, кстати, неподалеку от другого места с таким же двойственным названием — Ерушалаим (Иерусалим). Именно двойственность, точнее, дополнительность двух базовых сущностей, лежащая в основе базовых биологических форм — многоклеточного организма, эукариотической клетки, просто первой клетки или первичного протоклеточного состояния, обладающего всеми признаками живого организма, и многих других, — составляет второй основной лейтмотив данной книги, наряду с упомянутой во вступлении сквозной фрактальностью биологических форм движения материи.




---

**Горячие щелочные гидротермальные подводные источники все чаще называются наиболее вероятным местом возникновения жизни, по крайней мере в рамках «первично-метаболических» теорий.**

---

Гюнтер Вехтерсхойзер в начале 80-х указал на принципиальную возможность образования в таких источниках органических молекул путем восстановления углекислого газа при участии восстановителей — сероводорода или водорода — на поверхности сульфидов железа, сгруппированных в железосерные кластеры. Очень важно подчеркнуть, что вероятно похожие железосерные кластеры являются коферментами, то есть «рабочими частями» важнейших ферментов энергетического и дыхательного метаболизма у всех живых организмов. Если Гюнтера Вехтерсхойзера вдохновляли завораживающие картины гидротермальных «черных курильщиков», перегретых магмой водных потоков, перенасыщенными сероводородами, сульфидами, водородом, вырывающимися на двух-трехкилометровой глубине черными клубами в толщу океана, то Майк Расселл и Билл Мартин перевели фокус внимания на горячие щелочные гидрокарбонатные источники, часто располагающиеся на гораздо меньшей глубине или вообще на суше. Эти источники также содержат водород, сероводород и железо, правда, как правило, в гораздо меньшей концентрации, меньше простейших соединений углерода, и имеют меньшую температуру, так как образуются не в результате взаимодействия с магмой, а в результате химического вза-

имодействия с мантийными породами («Боржоми», кстати, и в этом смысле может быть исключением: как упоминалось выше, он может быть в значительной степени ювенильной водой, результатом прямой реакции кислорода и водорода магмы, причем водород участвует в явном переизбытке; также в «Боржоми», хоть и в крайне незначительных количествах, обнаруживаются разнообразные простые одно- и двууглеродные соединения, в том числе азотно-углеродные). Как существующие ныне подводные щелочные гидротермальные источники, так, очевидно, и древние часто имели строение проводящей их породы в виде микропористой губки, с ячеистостью от нескольких сантиметров до долей миллиметра. Такое строение позволяет поддерживать полупроницаемый барьер между двумя видами сред: условно наружной, кислой и богатой натрием, и внутренней, щелочной. Одновременно малые размеры ячеек обеспечивают возможность создания внутри них достаточно высоких концентраций углекислоты, сероводорода и(или) водорода, которые в присутствии каталитических железосерных кластеров и в условиях повышенной температуры и высокого давления могут образовывать примитивные органические молекулы. Необходимый приток энергии самоорганизуется за счет разности потенциалов, созданной полупроницаемыми неорганическими (на тот момент) барьерами. Собственно, это практически уже две из трех форм биологически свободно конвертируемых форм энергии, согласно первому закону биоэнергетики академика РАН Владимира Скулачева (первая и вторая — это натриевый и протонный (водородный) потенциалы; третья форма — АТФ). В более широком смысле — это возникновение и, что более важно, стабилизация химической неуравновешенности и молекулярной упорядоченности, что в терминах термодинамики можно назвать локальным уменьшением энтропии<sup>3</sup>. Обобщая, можно сказать, что наличие большого количества легкодоступной энергии соответствует низкоэнтропийному состоянию системы, и, напротив, дефицит легкодоступной энергии — высокоэнтропийному.

<sup>3</sup> Энтропия (здесь) — мера необратимого рассеивания/бесполезности энергии.

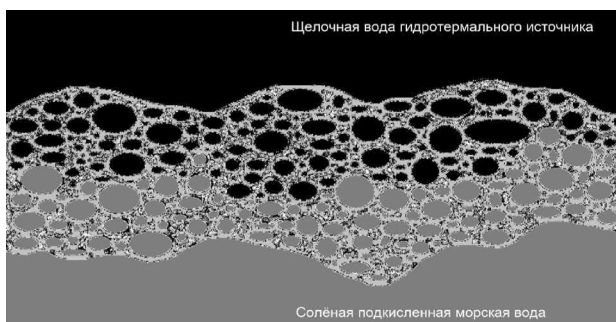


## ЕСЛИ К ГОРЯЧИМ ИСТОЧНИКАМ ДОБАВИТЬ ЦИКЛИЧНОСТЬ

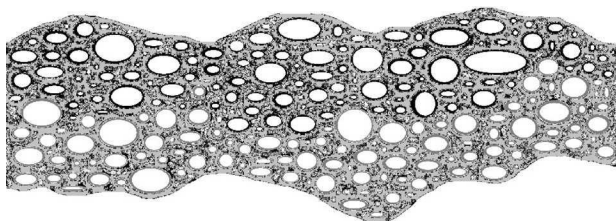
В последние годы исследовательская группа Тары Джокич, Дэвида Димера и Мартина ван Кранендонка (*Tara Jokic, David Deamer and Martin van Kranendonk, 2017*) активно разрабатывает альтернативную теорию наиболее вероятного места и механизма происхождения жизни. Они располагают это сакральное место в окрестностях систем древних наземных вулканических водоемов, похожих на современные гейзерные поля Йеллоустоуна или Камчатки, но обладавших цикличностью высыхания-гелеобразования-увлажнения. Подобная цикличность позволяет образовываться многослойным протоорганическим формированиям, предшественникам органических полупроницаемых мембран — первоначально, в сухую фазу, плоским, и изредка во влажную фазу, со сферическими отпочкованиями. Однако энергетический баланс протоклеточных структур в этом случае с трудом покрывается простыми неорганическими источниками энергии, например полифосфатами. Принципиально эта теория не отвергает роль щелочных гидротермальных источников: на примере Боржомы мы видим, что такие источники вполне могут быть наземными; более того, в историческом плане они могут быть наземно-приморскими: та же местность Боржомы еще в позднем миоцене, возможно, представляла собой прибрежную зону деградирующего океана Тетис с разворачивающейся вулканической деятельностью. Вероятность подобных сочетаний в эоархее, предполагаемой эпохе возникновения настоящих жизненных форм, в общем-то тоже не исключена. В подобных случаях цикличность может включать два типа влажных фаз (или серий фаз): щелочную гидротермальную и кислую морскую (приливную?). В любом случае крайне маловероятно, что даже в «чистой» теории щелочных гидротермальных источников линия разграничения щелочного и кислого потоков будет стабильна; более вероятно, что в части микрочаистой породы с большей проницаемостью попеременно меняется рН среды, а в части микрочаеек с меньшей проницаемостью рН более стабильно, но меняется их окружение. Возможная «сухая» фаза способствует дополнительной концентрации органических молекул на первичных минеральных мембранах, дополнительно к феноменам термофореза и компартиментализации (то есть концентрирования в пограничных сегментах за счет тепловых градиентов и тепловых конвекционных потоков во множестве полупроницае-

мых разграничений). В принципе, как показано исследовательской группой под руководством Джулиана Тэннера и Андерсона Шума из Университета Гонконга на примере термодинамики «высыхающих капель», компартиментализации в протобиологических структурах может способствовать даже процесс частичного испарения в двухфазовых водных системах (Guo W. et al., 2021).

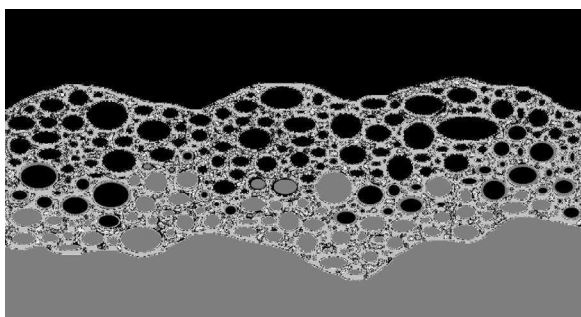
В последующем неорганическая основа может почти полностью «вымываться» или механически, или кислотным воздействием, подобно вытравливанию кислотой элементной платы, оставляя функциональные каталитические фрагменты — те же железосерные кластеры. С другой стороны, «чистая» теория щелочных гидротермальных источников «вытаскивает» наиболее вероятных прародителей биологической изменчивости и наследственности — это неустойчивые в щелочной среде полимеры рибонуклеиновой кислоты (РНК) — на кислую сторону первичных полупроницаемых мембран, где этой теорией не предполагается (хотя и не исключается) ячеистая неорганическая мембранная структура (компартиментализация). В комбинированном циклическом варианте с двумя — кислой и щелочной — влажными фазами фрагменты РНК могут быть заключены в ячейку с кислой средой внутри, находящуюся в щелочном окружении. Более того, подобным образом могут организовываться вторичные и третичные матрешкообразные ячеистые формирования, где мелкие кислые пузырьки в окружении более крупных щелочных конгломератов, оказывающиеся внутри крупных кислых кластеров, частично окруженных щелочной средой и так далее (рис. 2–6).



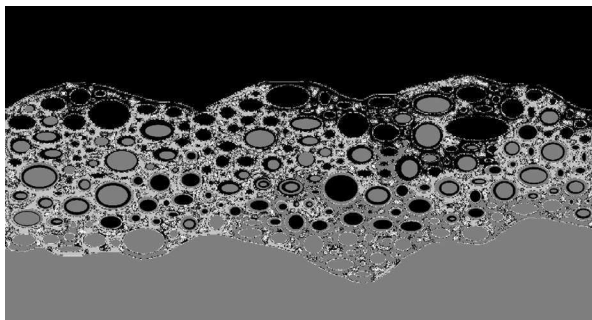
**Рис. 2. Микропористые ячейки, проводящие щелочную воду гидротермального источника, частично заполнены также подкисленной соленой морской водой**



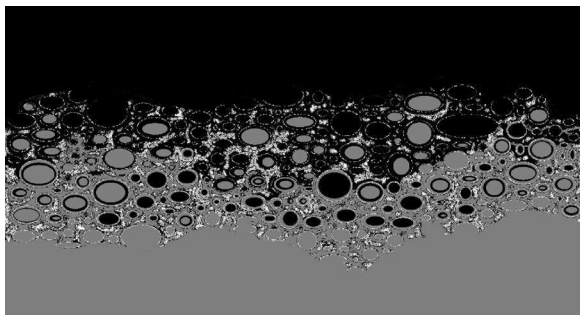
**Рис. 3. Сухая фаза: минеральные и органические осадки из щелочной воды источников и соленой морской воды оставили отложения на стенках микроячеек (отмечены черным и серым цветом соответственно)**



**Рис. 4. Повторное заполнение во влажную фазу: граница раздела фаз проходит по новой линии, в результате чего часть ячеек с щелочными отложениями на стенках заполняется кислой средой и наоборот**



**Рис. 5. После нескольких циклов смены сухих и влажных фаз часть ячеек оказывается заполненными разнородными слоями, с возможным формированием биоэлектрического «вольтового столба» — аккумулятора энергии, а сами ячейки окружены ячейками с содержимым существенно иного pH**



**Рис. 6. Мембраны «научились» энергетически самоподдерживаться и самовосстанавливаться, возможно, с помощью структурных нуклеиновых кислот и рибозимов. Минеральная составляющая полупроницаемых мембран может впоследствии «вымываться», оставляя ассоциированные с новыми органическими оболочками каталитические железосерные кластеры**

*На близком принципе — чередования соленых и пресных фаз в изолированных элементах — уже построен ряд экспериментальных энергетических установок. С их помощью предполагается использовать «энтропийную» энергию градиента солености Мирового океана, оцениваемую до 1700 ТВт\*ч/год (Skilhagen S.E., 2011), так называемую «голубую энергию» океана. Интересными прототипами можно назвать емкостную технологию итальянского инженера-физика Дориано Броджиоли (Doriano Borgioli, 2009) на основе двуслойного электролитического конденсатора (ионистора) большой емкости, работающего по сложному циклу заряда/разряда и поочередного наполнения камеры конденсатора соленой и пресной водой, и более продвинутую технологию группы исследователей из Стэнфордского университета (Ye M. et al., 2019), использующую «батареи энтропийного смешивания» (БЭС; Mixing Entropy Batteries, МЕВ). БЭС включает два электрода с большой поверхностью контакта, между которыми происходит чередование фаз морской и пресной воды. Один электрод состоит из берлинской лазури, смеси нескольких гексацианоферратов (II), весьма простых соединений железа, азота и углерода, другой представляет собой проводящий органический полимер, полипиррол. В циклическом процессе при заполнении камеры батареи пресной водой ионы натрия и хлориды выходят из соответствующих электродов в воду, создавая электри-*

*ческий ток между электродами. При смене пресной воды на морскую ионы натрия и хлориды забираются обратно в электроды, также образуя электрический ток, но уже обратной направленности.*

Технически протонный градиент между средами с разным рН может быть заменен на натриевый и/или калиевый градиенты, имеющие большую буферную емкость из-за большего содержания калия и натрия в рассматриваемых водах, нежели свободные протоны. На идее первичного калиевого градиента, наследуемого почти всеми формами жизни — преобладания калия внутри, а натрия снаружи клетки — основывается модель Армена Мулкиджаняна, Дарьи Дибровой, Михаила Гальперина и Евгения Кунина (*Mulkijanian A. et al.*, 2012; Диброва Д. и соавт., 2015). В этой модели за основу для формирования протобиологических структур принимается конденсат испарений наземных геотермальных полей, в котором, как и в клеточных цитоплазмах, преобладает калий. Сам пресный конденсат неизбежно должен был находиться в щелочном окружении богатых натрием горячих геотермальных вод. При наличии адекватного полупроницаемого разделения на этой основе могла возникнуть первичная фосфатная, а затем самоподдерживающаяся натрий-калиевая мембранная энергетика. Как показывают недавние биоинформационные исследования группы Мулкиджаняна (Козлова М. И. и соавт., 2020), эта древнейшая натриевая энергетика («натриевый мир») не заместила полностью более «современной» протонной энергетикой, а оказалась органично встроенной в конфигурацию биоэнергетических и биоинформационных процессов большинства современных эукариот, архей и бактерий. Даже у высших животных, включая человека, ключевые белки межклеточных коммуникаций — ассоциированные с G-белком рецепторы (GPCR, *G-protein coupled receptors*), одна из самых широко представленных в организме групп белков, — имеют прямое происхождение от древнейших белковых энергетических структур «натриевого мира».

## СТРОИТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДОКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

Было бы любопытно предположить, какие органические полимеры могли составить первичную органическую основу мно-

гослойных отложений на минеральных мембранах, обеспечив функциональный базис дальнейшего развития. Липиды и полисахариды, составляющие такую основу для большинства современных мембран живых организмов, возможны, но их синтез требует достаточно изощренных каталитических механизмов, практически невероятных на данном этапе развития биологической сложности. Белки также вполне могут подойти на эту роль, так как принципиально способны образовывать стабильные оболочки живых структур и способны к автокаталитическому самоподдержанию. Потенциальным недостатком может оказаться тот факт, что белки с (почти) случайной последовательностью аминокислот (в отсутствие еще носителей наследственной информации) чаще всего будут оказываться структурно неустойчивыми и неспособными к самоукладке в четвертичные (многомолекулярные) макрокомплексы. Для нуклеиновых кислот структурная функция не рассматривается в качестве первичной даже на ранних этапах эволюции. Обычно предполагается, что нуклеиновые кислоты эволюционно начинают как носители наследственной информации и катализаторы первых биохимических реакций. Однако и сейчас, в современных организмах, нуклеиновые кислоты зачастую выполняют структурную функцию даже у эволюционно далеких организмов, причем, и очень часто, в экстремальных для них условиях. При этом выполнение такой структурной функции нуклеиновыми кислотами не демонстрирует критической зависимости от четкой нуклеотидной последовательности. Так, нуклеиновые кислоты составляют основу гнойного содержимого ран — практически последней линии защиты при атаке патогенами физических повреждений многоклеточных организмов. Видимо, совсем неслучайно именно это содержимое стало местом открытия самих нуклеиновых кислот (ДНК) швейцарским врачом Иоганном Фридрихом Мишером в 1869 году.

Физиологической основой формирования воспалительных структур, основанных на ДНК — так называемых внеклеточных нитей нейтрофилов (NET, *neutrophil extracellular traps*), является процесс нетоза нейтрофилов. Нейтрофилы — наиболее распространенная разновидность лейкоцитов, рядовые солдаты острой воспалительной реакции организма. Сам нетоз можно считать разновидностью апоптоза — запрограммированной клеточной смерти, а нейтрофилы — клетками-камикадзе, предназначенными умереть, отдав самое святое — свою ДНК — в качестве кир-

пичей на строительство оборонительных рубежей всего организма (собственно смерть нейтрофила при этом не является совсем обязательной, а сам нетоз может создавать при определенных условиях и существенные проблемы для всего организма (*Parayannopoulos V.*, 2018)). Важность этого защитного механизма, имеющего, вероятно, очень глубокие эволюционные корни — своего рода возврат к первичным основаниям жизни, своеобразное повторение филогенеза в патогенезе, подтверждается тем фактом, что наличие ферментов экзонуклеаз, способных разрушать NET структуры, служит существенным фактором вирулентности бактерий (*Sharma P. et al.*, 2019). Напротив, и сами бактерии способны формировать из ДНК несущую решетку своего внеклеточного матрикса — основу бактериальных биопленок, своеобразный защитный чехол бактериального сообщества. Причем ключевые единицы такой ДНК-решетки аналогичны так называемым структурам Холидея — крестообразным формированиям двухцепочечной ДНК (рис. 7). И совершенно неслучайно именно ДНК-структуры, в том числе сформированные с использованием структур Холидея, применяются в качестве строительных блоков для ряда нанотехнологических материалов. Тем более что ДНК в качестве структурного материала обладает рядом уникальных свойств: например, высокоточной самосборкой и самоукладкой в полимолекулярные комплексы (*Rothmund P. W. K.*, 2006), способностью проводить ток (в том числе фотохимического происхождения), что может быть весьма существенным фактором для участия в энергопроизводящих ячеистых структурах (см. рис. 2-6). Причем менее организованная, но более компактная А-форма (конформационно близкая к двухцепочечной РНК и ДНК-РНК гибридам) делает это на порядок более эффективно, чем более известная В-форма — правозакрученная спираль (*Artes J. M. et al.*, 2015).

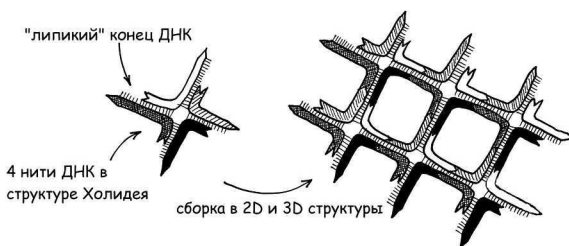


Рис. 7. Структуры Холидея и их искусственные производные

Рассматривается, что именно ДНК-РНК гибриды и могли быть первыми протобиологическими молекулами: Цзяньфен Сю и Джон Сазерленд с коллегами (Jianfeng Xu, John Sutherland et al., 2020) показали, что в кислой среде, в присутствии ионов натрия, магния, хлоридов и нитритов из простейших неорганических веществ типа цианидов может образовываться система нуклеозидов из 4 оснований, 2 из которых — пуриновые дезоксирибонуклеозиды (аденозин и инозин), и 2 пиримидиновые рибонуклеозиды (цитидин и уридин). До этого не удавалось продемонстрировать возможность возникновения рибозы и рибозидов в условиях первичной Земли (в отличие от дезоксирибозы и ее производных). В последнее время, при почти полном доминировании идеи РНК-мира (первичной роли РНК в возникновении жизни, ввиду ее способности как к сохранению информации, так и к катализу, в том числе способствующему саморепликации), появляются и другие свидетельства того, что РНК и ДНК, а возможно, и их гибриды, появились и могли сосуществовать еще до возникновения жизни (Extance A., 2020). В качестве одного из таких вариантов японскими исследователями из университета Нагоя (Miyajima K. et al., 2021) предложены близкие к ДНК достаточно стабильные ксенонуклеиновые кислоты (КНК), в частности на основе L-треонина (L-αГНК) — алифатической нуклеиновой кислоты (то есть без пуринового или пиримидинового колец, свойственных «нормальным» нуклеиновым кислотам). Особенностью полимеров данной кислоты, возможно, даже с включением «нормальных» нуклеотидов, является возможность самосборки (автополимеризации) в виде двойных цепей без участия белковых ферментов. Более того, фрагменты КНК способны далее сами выступать в качестве катализаторов самосборки, подобно некоторым РНК-фрагментам (рибозимам). Дополнительным свидетельством возможности сценария первичных структурных нуклеиновых кислот может служить обнаружение конъюгатов углеводов с некодирующими РНК — гликан-РНК — в составе мембран ряда организмов, где они, похоже, выполняют роль сигнальных рецепторов (Flynn R. A. et al., 2021). Этим самым открыт своеобразный мостик, возможно, очень древний, между миром генетической информации нуклеиновых кислот и миром разделительных и сигнальных углеводных структур.



## ТАКИЕ СТРУКТУРЫ ВОЗМОЖНЫ?

Важность разделительных структур в эволюции нуклеиновых кислот акцентируется в работах немецкого исследователя Кристофа Маста (*Christof Mast et al.*, 2010; 2013). Мастом сформулирована теория термодинамической ловушки. Она показывает, что наличие термодинамических градиентов создает дополнительные состояния неравновесности, стимулирующие в частных случаях полимеризацию, репликацию и концентрирование ДНК и возникновение дарвинского отбора в более общих случаях (табл. 1). Помимо термического градиента, вызванного геологическими условиями (разница температур гидротермального источника и внешней (например, морской воды), дополнительный, хотя и сравнительно микроскопический, но в некоторых ситуациях решающий вклад мог вносить и химический градиент протонов (электронов) и/или натрия, способный, в принципе, также создавать температурный градиент. Этот искусственно возникающий градиент, в свою очередь, несмотря на свою кажущуюся незначительность, мог способствовать впоследствии независимости протобиологических структур от геологических. По некоторым расчетам, даже незначительного температурного градиента в отдельных случаях может оказаться достаточно, например для обеспечения простого деления протоклеток: перемещение более «горячих» молекул двуслойной наружной мембраны наружу, движимое простыми физическими механизмами, увеличивает среднюю кривизну и усиливает любое локальное сжатие протоклетки вплоть до полного разделения на две (*Romain Attal and Laurent Schwartz*, 2021).

С другой стороны, мы видим, как уже на самых ранних этапах возникает двухвариантность реализации химического (протонного) градиента: 1) как концентрирование в форме химических связей (или в составе любых синтезируемых соединений, или, что оказывается выгоднее, в форме нескольких универсальных «энергетических валют», например АТФ); 2) как рассеивание (диссипация) энергии для более общей неспецифической модификации условий окружающей среды («контекста организации»).

**Примеры состояний геологической неравновесности  
(по Mast C. et al., 2010)**

Стабильные геологические источники неравновесности
Температурные осцилляции, вызванные термической микроконвекцией
Движение нано/микрочастиц в конвективных потоках, обеспечивающее каталитическую абсорбцию и десорбцию
Накопление органических веществ в результате микроконвекции и термофореза (термическая диффузия)
Размер-зависимый отбор молекул в термофоретической ловушке (структурная ДНК-РНК)
Транспорт и накопление в градиенте рН
УФ-облучение в цикле освещения «день-ночь»
Периодическое эвтектическое (многофазное) замораживание
Чередование сухих и влажных фаз

Насыщенные нуклеиновыми кислотами неорганические мембраны могли участвовать в трансмембранном и трансклеточном переносе энергии, что запустило бы эволюционный отбор нуклеиновых кислот. Впоследствии же возникший отбор нуклеиновых кислот с первоначально случайными последовательностями смог бы выявить ряд комбинаций, оказавшихся способных к саморепликации, и сделал «чистые» ДНК и РНК ключевыми операторами наследственной информации со своим четко определенным функционалом. В этом смысле первыми автореплицирующимися структурами могли быть общие предки вирусов и прокариот, паразитировавшие на длинных структурных/проводящих ДНК. Чередование кислотных и щелочных, влажных и сухих фаз в существовании доклеточных протобиологических структур можно сопоставить с чередованием хаотической и динамической фаз в теории эволюции информационных систем. Учитывая большую чувствительность РНК к рН среды, щелочные влажные фазы могли выполнять роль хаотического «перемешивающего слоя» в протоэволюции нуклеиновых кислот и в большей степени могло быть связаны с РНК, а в кислотные или сухие фазы более стабильные ДНК фиксировали достижения и канализировали развитие (**БОН: глава IV**). Д. С. Чернавский, физик и математик, автор статистической теории «перемешивающих слоев», исходя

из физических и информационных представлений, также считал ДНК более предпочтительной в качестве приоритетной молекулы при возникновении биологической сложности.




---

**Есть основания предполагать, что эволюция протоживого и живого первые миллионы, если не миллиарды лет — от первых, еще не идентифицированных самореплицирующихся молекул до возникновения уцелевших до наших дней, хоть и в довольно измененном виде, архей и бактерий — проходила в значительной степени в привязке к горячим щелочным термальным источникам, подводным или наземным, являвшимся в первую очередь источниками химической энергии и минимальной упорядоченности, негэнтропии, которую и научились «есть» первые организмы.**

---

В зависимости от того, с какой стороны кислотно-щелочного раздела им оказалось сподручнее усваивать эту негэнтропию, то есть в какую сторону оказался направлен протонный (протонно-натриевый?) насос — на выталкивание или запуск протонов в клетку — первые организмы разделились на линию бактерий (выталкивание протонов) и линию архей (запуск в клетку). Представляется, что самым ранним протобактериям и протоархеям энергетически выгоднее было бы сосуществование; само отнесение к протоархеям и протобактериям могло оказываться достаточно условным: направленность транспорта протонов в конкретной ячейке/протоклетке могла меняться в зависимости от изменения условий окружения в циклической геологической системе. Совершенствование биохимических механизмов в любом случае позволило им в конце концов разделиться и стать полностью самостоятельными. Уже самые древние независимые архей и бактерии имели между собой значительные различия как в ключевых наследственных генетических механизмах, так и структуре — в первую очередь в строении наружных оболочек на основе липидных полупроницаемых мембран. И когда этим двум сильно разошедшимся формам жизни вновь оказалось выгодным заново начать жить вместе в странном симбиозе, то, несмотря на громадные различия, накопившиеся за почти два миллиарда лет раздельного существования, позволившие успешно произойти этому событию только один раз и предопределившие

все последующие проблемы совместного существования базовые энергетические механизмы археи и бактерии в новом симбиозе снова подошли друг к другу как ключ к замку. Бактерии, казалось бы, заняли в этом симбиозе подчиненное, «крепостное» положение маленьких органелл в большой архейной протоэукариотической клетке — с вроде бы как ограниченной ролью маленьких «электростанций», с невероятной эффективностью вырабатывающих огромное количество необходимой клетке энергии. Это сожителство дало начало как большей части наблюдаемой эволюции сложной жизни, так и ее предопределенной смерти.

## ЖИЗНЬ БАКТЕРИЙ В АРХЕЙНОМ ЗАМКЕ

Работа их наследников — митохондрий — в сущности сохранила принципиальную схему выработки энергии, предполагаемую для первичных форм жизни в морских подводных щелочных гидротермальных источниках:

1. Наличие источника протонов (ионов водорода) и/или ионов натрия — для первичных форм жизни это окружающая среда: богатая протонами (то есть кислая) и соленая (то есть богатая натрием) морская вода или соленая вода закрытых озер; в митохондриях это узкое пространство между наружной и внутренней мембранами митохондрий. Сюда изнутри митохондрий выталкивает протоны цепь белковых комплексов, расположенных на внутренней мембране. Выталкивание происходит за счет движения электронов по этой цепи — так называемой дыхательной или электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Электроны и протоны берутся из происходящего внутри митохондрий цикла ферментативных реакций (цикла Кребса), полностью, до углекислого газа и воды, разлагающего пируват — продукт распада глюкозы в гликолизе. Электроны по ЭТЦ движутся к своему «приемному пункту» — конечному акцептору электронов, окислителю. Реакции приема-передачи электронов соответственно называются окислительно-восстановительными. У животных конечным приемщиком (акцептором) электронов служит кислород, но есть одноклеточные (например, некоторые бактерии), у которых

электроны принимаются серой, нитратами, железом и другими веществами.

2. Наличие бедной протонами (то есть щелочной) среды — для первичных форм жизни это щелочная вода источников, в митохондриях это внутренний матрикс с ферментами цикла Кребса, откуда по ЭТЦ наружу выкачиваются протоны.

3. Наличие полупроницаемой мембраны между указанными выше средами. Полупроницаемая — это значит, что для прохождения через нее вещества должны потратить энергию или совершить работу (или, как обычно бывает в жизни, кто-то должен сделать это за них). В данном случае работа может совершаться за счет разницы концентраций протонов или натрия по разные стороны мембраны (что и образует уже названные протонный или натриевый потенциалы). Для первичных форм жизни мембраны могли быть неорганические, например серпентинитовые, с каталитическими железосерными кластерами, для современных форм жизни характерны липидные, в которые встроены многочисленные каталитические белки — ферменты, включая белки ЭТЦ. По сути, как говорилось, сам по себе потенциал уже является формой энергии. В развитых формах жизни этот потенциал «заряжает» универсальный биологический аккумулятор, то есть благодаря ему на окончании цепочки ЭТЦ в процессе упомянутого окислительного фосфорилирования образуется АТФ из АДФ. Для первичных форм жизни вопрос транспорта электронов учеными еще не решен: его постоянный направленный механизм обязан был существовать, чтобы обеспечить образование первичных, самых простых органических молекул, например из углекислого газа, самого распространенного во все времена источника углерода. Но что стало самым первым источником электронов — восстановителем — в цепи реакций, в результате которой могли бы образовываться хотя бы самые простые органические молекулы: метан, формальдегид, цианид и им подобные простые вещества? Теоретически им мог стать тот же молекулярный водород  $H_2$ , но практически пока не удается продемонстрировать реальность подобной реакции. Известный ученый и популяризатор науки Ник Лейн (2015) очень упорно, но, как многим представляется, недостаточно убедительно, настаивает, что подходящие условия для вовлечения водорода в эту реакцию могли возникнуть именно в щелочных гидротермаль-

ных источниках с участием железосерных кластеров. Других приличных вариантов первичного запуска транспорта электронов в любом случае пока еще нет. Для нас же важна уверенность многих ученых, что в любом случае эволюция живого от первых до-жизненных форм до сложившихся клеток происходила в щелочных термальных источниках или в непосредственной связи с ними, сохраняя на этом отрезке развития общие принципы получения, удержания и использования энергии.

---

Когда приблизительно 1,5–2 миллиарда лет назад бактериальные предки митохондрий начали свой переезд в жилой «замок» древней археи, они, разумеется, прихватили вместе с собой весь свой небогатый скарб: не ахти какой, но все-таки своеобразный биологический «капитал» — свой наследственный материал.



Но со временем необходимость поддержания стабильности «главного» генома археи (а по факту — уже общей наследственности) предопределила перемещение и почти всего митохондриального генома во вновь возникшее ядро — ризницу хранения священного наследственного материала в главном соборе усложнившегося архейного-эукариотического замка (БОН: глава VII). Однако проблемы качественного управления на месте (гемба-менеджмента) заставили несколько последних генов (у человека — 13 генов белков, 22 транспортных РНК и 2 рибосомальных РНК) до конца оставаться непосредственно в самих митохондриях. В конечном счете та же необходимость уменьшения митохондриальной гетероплазмы, то есть спонтанно возникающего в жестких биохимических условиях внутриклеточной водородной «электростанции» чрезмерного разнообразия генов — «локальных производственных процедур», совершенно логическим образом вызвало возникновение двух полов с наследованием родительского ядерного материала в пропорции 50 на 50 %, и со 100 % наследованием митохондриального генома от одного материнского родителя. Практически любой сбой в согласованной работе между митохондриальными генами, локализованными в ядре, и локализованными в митохондрии ведет к падению эффективности работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ), что проявляется увеличением образования активных форм кислоро-

да (АФК), и, соответственно, итоговым уменьшением образования АТФ. Если рассогласованность имеет постоянный характер, это, согласно модифицированной свободнорадикальной теории старения, увеличивает скорость старения и сокращает продолжительность жизни особи (*Lane N.*, 2015).

Опираясь на представление о стержневой роли митохондрий в энергетическом обеспечении как эволюции сложных организмов, так и развития — от рождения до смерти — отдельного организма, можно увидеть глубочайшую вовлеченность митохондрий во все физиологические процессы организма. В своей тяжелейшей и наиболее очевидной форме для человека это проявляется в виде так называемых митохондриальных заболеваний, но участие митохондрия неизбежно просвечивается и во множестве других, самых неожиданных феноменах других патологий.

## КОГДА ОНИ ЛОМАЮТСЯ

Собственно, митохондриальными заболеваниями (МЗ) в узком смысле называют болезни, непосредственно связанные с дефектами дыхательной (электрон-транспортной) цепи (ЭТЦ), то есть процесса окислительного фосфорилирования. Например, синдром Лея (*Leigh syndrome*) — подострая некротизирующая энцефаломиелопатия вследствие появления в стволе мозга, мозжечке, базальных ганглиях очагов некроза, глиоза, прорастания сосудов, проявляющаяся задержкой или даже регрессией психомоторного развития, мышечной гипотонией, на что впоследствии накладываются самые разнообразные психосоматические нарушения, вплоть до судорожных припадков. Связана с функциональной дисфункцией крупных молекул I или IV комплекса ЭТЦ и/или дисфункцией малой молекулы — цитохрома C. МЗ возникают вследствие наследственных или спонтанных мутаций в митохондриальной ДНК (мтДНК) или в ДНК ядерных генов, контролирующих работу митохондрий. Сейчас известно более 300 таких возможных мутаций, затрагивающих около 100 генов. Остаются тем не менее случаи с явной клиникой митохондриальных заболеваний, но без выявленных генетических нарушений. Как правило, МЗ затрагивают только отдельные типы клеток в определенных органах и тканях, преимущественно (но далеко

не всегда) с высокими энергетическими потребностями, такими как нервная и мышечная ткани. Тем не менее узкая поражаемость во многих случаях только определенных органов, как, например, оптическая нейропатия Лебера (*Leber Hereditary Optic Atrophy, LHON*), при которой повреждаются только ганглиозные клетки сетчатки глаза, все еще требует более точного объяснения. Возможно, более системные нарушения митохондриальной функции останавливают жизнь организма еще на уровне первых делений оплодотворенной яйцеклетки, а для реализации скрытых нарушений, которые приводят к органоспецифичным МЗ, требуются существенные ко-факторы, скорее приобретенные, чем наследуемые.

Дополнительным объяснением может быть как раз то, что митохондрии — не столько «маленькие энергетические станции» клетки, а ключевые фигуранты практически всего клеточного метаболизма, в том числе узкоспециализированного для определенных клеток и тканей, а также коммутаторы обмена информацией как внутри клетки, так и вовне, включая коммуникации с другими симбионтами организма, такими, какими когда-то были их предки. В конце концов вполне можно представить (БОН: глава VII), что это не архейная клетка милостиво сообразовала изволила впустить митохондриальных предков в свой богатый внутренний мир за «мзду малую» ради взаимовыгодного сожительства-симбиоза (бывает ли когда сожительство равно взаимовыгодным?), но предки митохондрий сами пришли и взяли свое по «праву сильного». И до сих пор их наследники, несмотря на свою малость и невзрачность, держат ключевые пути метаболизма и коммуникаций всей единой клетки и всего единого организма в своих руках.

---

В работе митохондрий задействовано около 3000 генов из порядка 22 000 генов человека. Из них чуть больше 100 генов (3 %) кодируют белки ЭТЦ. И только 13 из них, обеспечивающих самую быструю реакцию, остались в самой митохондрии. Остальные 97 % митохондриальных белков, преимущественно ферментов, обеспечивают во всех клетках окисление белков, жиров и углеводов, метаболизм холестерина, эстрогенов и тестостерона, дифференцировку и специализацию клеток, а в уже специализированных клетках — выполнение ключевых операций их узкого функционала.

---





Например, в эндокринных клетках — выработку большинства нейротрансмиттеров, в клетках печени — реакции детоксикации, в предшественниках эритроцитов — синтез гема. Даже функциональность иммунных клеток, например цитотоксических Т-лимфоцитов, определяется их уровнем митохондриальной белковой трансляции, где митохондрии оказываются ранее недооцененными гомеостатическими регуляторами их цитотоксичности (*Lisci M. et al.*, 2021). Перечень функций белков, работающих в митохондриях, пусть и закодированных в генах ядерных хромосом, этим перечнем, разумеется, далеко не ограничивается.

## НЕПРЕКЛОННАЯ ВОЛЯ

Дикий прапор из фильма «ДМБ», если бы проводил экскурсию молодым солдатам-молекулам по многочисленным криптам-закоулкам митохондрии, показал бы как минимум четыре места «откуда, ребята, наша митохондрия диктует свою непреклонную волю остальному клеточному сообществу».

1. Белок цитохром С — одна из небольших, но важных шестеренок ЭТЦ. Однако при выпадении из цепи она становится «черной меткой» для всей клетки: активирует каскад ферментов-каспаз, заканчивающийся организованной (запрограммированной) смертью всей клетки — апоптозом (*Liu X. et al.*, 1996).

2. Промежутки между основными белковым комплексами ЭТЦ. Отсюда, как снопы искр из-под вагонных тележек, выскакивают активные формы кислорода (АФК: например перекись водорода, супероксид-анион, гидроксил). Через окисление тиоловых групп в промежуточных белках они активируют факторы транскрипции ключевых групп генов, определяющих функциональный статус всей клетки (*Chandel N.S. et al.*, 1998).

3. Фермент 5'АМФ-активируемая протеинкиназа (*AMP-activated protein kinase, AMPK*) — регулятор энергетического статуса клетки. Контролирует слияние митохондрий в длинные рабочие нити-спагетти при высокой потребности клетки в энергии и распад на мелкие зернышки-орзо (в терминах итальянской пасты, рис. 8), при переходе клетки в экономный режим существования (*Herzig Sand Shaw R. J.*, 2018).

4. Митохондриальная ДНК (мтДНК). Когда находится внутри митохондрии, выполняет естественную функцию хранилища последних митохондриальных генов. Но при попадании в цитозоль у некоторых иммунных (миелоидных) клеток запускает особую последовательность молекулярных взаимодействий, так называемый ДНК-чувствительный cGAS–STING сигнальный путь. Этот путь отлично работает при разрушении, например, чужеродной ДНК вирусов. Но в случае мтДНК иммунная клетка идет дальше и переходит в состояние готовности немедленно начать воспалительную реакцию даже в отсутствии вредоносного вируса-патогена. Одновременно запускает формирование сложных многобелковых воспалительных комплексов — инфламмасом (West A. P. and Shadel G. S., 2017).

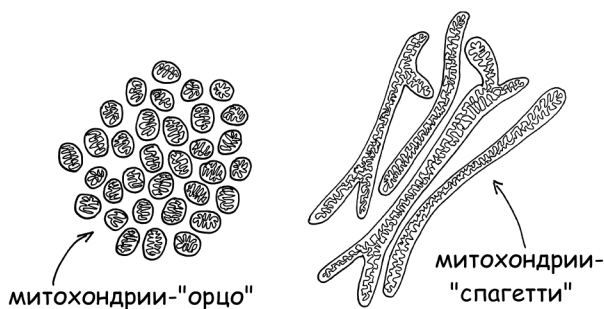


Рис. 8. Митохондрии в форме орзо и спагетти

Инмакулада Мартинез-Рейз и Навдип Чандел (*Inmaculada Martinez-Reyes and Navdeep Chandel, 2020*) из Медицинской Школы Северо-Западного Университета в Чикаго считают, что эти четыре механизма власти митохондрий можно дополнить еще и пятым, через который также определяется жизнь и судьба, но уже не столько самой клетки, а всего организма. Этот пятый механизм непосредственно влияет на иммунную систему, включая его возможности защититься от инфекций и опухолевого перерождения. Сердцем этого механизма является уже упоминавшийся цикл Кребса, или цикл трикарбоновых кислот (у которых основной «скелет» составляют три атома углерода). Это своего рода центральная карусель во всеобщем метаболическом парке развлечений любой сложной клетки располагается именно в митохондриях. На ней без остановок катаются девять непрерывно

взаимопревращающихся трикарбоновых кислот. Эту карусель вращают непрерывно заскакивающие на нее пируват и ацетил-коэнзим А, и соскакивающие с нее восстановительные эквиваленты. Соскочив, они несут свои атомы водорода, как игровые бонусы, прямиком в кассу ЭТЦ, чтобы обменять на универсальную и доступную всем энергетическую валюту АТФ. Но катающиеся на карусели органические кислоты тоже могут иногда соскакивать с карусели и начать разруливать сложные проблемы в парке обмена веществ и во всем организме.

Так, лимонная кислота может выйти из митохондрии через свою особую дверь — декарбоксилатный антипортер А1 25-го семейства переносчиков растворенных веществ SLC25A1 (хорошо, что ей при выходе не нужно называть весь этот пароль). Оказавшись в цитозоле или ядре, она с помощью специального фермента ACLY превращается в ацетил-коэнзим А (митохондриальный ацетил-коэнзим А из самой митохондрии, увы, просто так не выпускают — он должен непрерывно «вращать карусель»).

В ядре ацетил-коэнзим А может ацетилировать хроматин. Это вообще-то его основная задача — ацетилировать все, что нужно (то есть прикреплять к другим молекулам остаток уксусной кислоты — ацетата). Но ацетилирование хроматина — белкового комплекса из гистонов, вокруг которого закручена вся ядерная ДНК, — имеет далеко идущие последствия. Это одна из форм изменения так называемой эпигенетической наследственности, то есть способа включения и выключения определенных генов, не связанного с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК (другая форма, например метилирование самой ДНК). Так как большинство генов регуляторные, то частичное ацетилирование хроматина изменяет профиль экспрессии генов — часть генов тормозится, часть, наоборот, активируется в зависимости от наличия и уровня множества других специальных факторов транскрипции (запуска генов).

В любом случае даже небольшое изменение содержания ацетил-коэнзима А в ядре ведет к значительной перестройке работы всей генетической программы клетки (*Sivanand S., Viney I., Wellen K. E., 2018*), преимущественно в сторону ускорения реакций роста и размножения (анаболизма и пролиферации). Такая полная и быстрая перестройка через ацетилирование хроматина исключительно важна для согласованной работы ключевых

клеток иммунной системы — макрофагов, Т-лимфоцитов. В них, с учетом всей поступившей информации (информационного контекста, **БОН: глава XII**) — в первую очередь о возможности бактериального присутствия (по уровню липополисахарида, ЛПС), о предпочтительности активного, воспалительного типа реагирования (по уровню провоспалительных факторов транскрипции СТАТ и нуклеарного фактора каппа NF-κB) — повышается уровень ACLY, лимонная кислота из митохондрий мобилизуется в ядро и цитоплазму, где превращается в ацетил-коэнзим А, ядерный хроматин ацетируется и запускается программа ускоренного размножения и выработки молекул воспаления, включая АФК, оксид азота и простагландины макрофагами (*Infantino V. et al.*, 2013), γ-интерферона Т-лимфоцитами (*Peng M. et al.*, 2016).

## МОДУЛЯТОРЫ ИММУНИТЕТА И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Подобный путь поддержки роста и размножения активно работает и во многих опухолевых клетках. Искусственное торможение фермента ACLY в опухолевых клетках может задерживать их рост (*Hatzivassiliou G. et al.*, 2005), но, к сожалению, в плане практического применения этот способ пока трудноосуществим. Также с возможностью опухолевого перерождения клетки связано накопление в ядре и цитоплазме двух других кислот с митохондриальной трикарбоновой карусели — фумаровой и янтарной (фумарата и сукцината). Как правило, это вызывается неблагоприятными мутациями в генах обслуживающих их ферментов-дегидрогеназ. Появление и накопление этих кислот в ядре вызывает гиперметилирование ДНК и хроматина. А поскольку это формы эпигенетического изменения наследственности, то в клетке также изменяется и реализация генетической программы в сторону опухолевого типа метаболизма (*Niemann S. and Muller U.*, 2000; *Sciacovelli M. et al.*, 2016). Вообще, признав митохондрии краеугольным камнем эволюции сложной жизни, неким гарантом энергетической и информационной целостности сложных многоклеточных организмов, нетрудно представить, что они несут определенную ответственность и за распад этой целостности в случае злокачественных опухолей. Рассмотрим

этого вопроса будет посвящен основной раздел предпоследней главы этой книги.

В нормальных физиологических условиях метаболиты цикла Кребса функционируют как модуляторы иммунитета. Янтарная кислота скорее поддерживает развитие воспаления (*Tannahill G. et al.*, 2013; *Littlewood-Evans A. et al.*, 2016), хотя на макрофаги, особенно в некоторых тканях, например жировой, янтарная кислота действует противовоспалительно (*Keiran N. et al.*, 2019). Торможение воспаления фумаровой кислотой, особенно в слегка измененной, но физиологической форме диметилфумаровой кислоты еще более выражено (*O'Neill L. A., Kishton R. J. and Rathmell J.*, 2016). Вообще, близкие родственники (производные) трикарбоновых кислот с митохондриальной карусели, как правило, еще более активны. Так, итаконовая (метилен-янтарная) кислота обладает очень выраженными иммуномодулирующими и антибактериальными свойствами. Своим действием она уравнивает провоспалительные эффекты янтарной кислоты, а также способна «перекрывать кран» с углеводами организма для многих бактерий-паразитов. Также крайне разносторонними эффектами на иммунную систему обладает трикарбоновая альфа-кетоглутаровая кислота ( $\alpha$ -КГ). Она влияет и на эпигенетику клетки: не расставляет, как ацетил-коэнзим А, ацетиловые метки на хроматине, а убирает метиловые метки, расставленные, например, S-аденозилметионином. В особенности активна производная от  $\alpha$ -КГ - 2-гидроксиглутаровая кислота. Она способна ключевым образом влиять на дифференцировку иммунных Т-клеток с помощью аналогичных эпигенетических механизмов (*Xu T. et al.*, 2017). И, пожалуй, самое главное, что большинство из названных факторов конструируют специфический эпигенетический ландшафт неадаптивных иммунных клеток при формировании «тренированного иммунитета» (БОН: глава XII).

Располагая таким внушительным арсеналом определяющих воздействий на состояние всей клетки и даже влияя на функциональный статус всей совокупности клеток — всего организма, митохондрия не может быть простым пассивным топливным элементом клетки; очевидно, что именно он ведущий игрок в сложной внутриклеточной игре, определяющий функциональный потенциал и в целом судьбу как «своей» клетки, так и, во многом, всего

организма. Но является ли он лишь одним из ведущих игроков, разделяя дуумвират или триумвират, например с ядром и/или хлоропластами (в растительной клетке), или обладает безусловным лидерством, подчиняя остальных своим интересам? Ответ может лежать у самых оснований жизни и эволюции, на зыбкой границе термодинамики, квантовой физики и физической химии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Димер Д., Джокич Т., ван Кранендонк М. (2017). Источники жизни. *ВМН* №10, с. 14–20.
2. Диброва Д. В., Гальперин М. Ю., Кунин Е. В., Мулкиджанян А. Я. (2015). Древние системы натрий-калиевого гомеостаза клетки как предшественники мембранной биоэнергетики. *Биохимия*, 80, с. 590–611.
3. Козлова М. И., Бушмакин И. М., Беляева Ю. Д., Шалаева Д. Н., Диброва Д. В., Черепанов Д. А., Мулкиджанян А. Я. (2020). Экспансия «натриевого мира» сквозь эволюционное время и таксономическое пространство. *Биохимия*, 85, с. 1788–1815.
4. Guo W., Kinghorn A. B., Zhang Y., Li Q., Poonam A. D., Tanner J. A., Shum H. C. (2021). Non-associative phase separation in an evaporating droplet as a model for prebiotic compartmentalization. *Nat Commun* 12, 3194.
5. Mulkidjanian A. Y., Bychkov A. Y., Dibrova D. V., Galperin M. Y., Koonin E. V. (2012). Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields. *Proc Natl Acad Sci USA*. Apr 3; 109(14): E821-30.
6. Skilhagen S. E. (2011). Osmotic power; status, opportunities and future plans. Osmotic power seminar, Tokyo, November 8<sup>th</sup>, 2011.
7. Brogioli D. (2009). Extracting renewable energy from a salinity difference using a capacitor. *Physical review letters*, 103 5, 058501.
8. Ye M., Pasta M., Xie X., Dubrawski K., Xu J., Liu C., Cui Y., Criddle C. (2019). Charge-Free Mixing Entropy Battery Enabled by Low-Cost Electrode Materials. *ACS Omega*, 4, 11785–11790.
9. Papayannopoulos V. (2018). Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology* 18, 134–147.

10. Sharma P., Garg N., Sharma A., Capalash N., Singh R. (2019). Nucleases of bacterial pathogens as virulence factors, therapeutic targets and diagnostic markers. *Int J of Medical Microbiology*, Vol. 309, Issue 8, 151354.
11. Artés J., Li Y., Qi J., Anantram L. P., Hihath J (2015). Conformational gating of DNA conductance. *Nat Commun* 6, 8870.
12. Rothmund P. W. K. (2006). Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature* 440, 297–302.
13. Xu J., Chmela V., Green N., Russel D.A., Janicki M. L., Gora R. W., Szabla R. A., Bond A. D., Sutherland J. D. (2020). Selective prebiotic formation of RNA pyrimidine and DNA purine nucleosides. *Nature* 582, 60–66.
14. Extance A. (2020). The First Gene on Earth May Have Been a Hybrid. *Scientific American*, Vol. 323, issue 3.
15. Murayama K., Okita H., Kuriki T., Asanuma H. (2021). Non-enzymatic polymerase-like template-directed synthesis of acyclic L-threoninol nucleic acid. *Nat Commun* 12, 804.
16. Flynn R. A., Pedram K., Malaker S. A., Batista P. J., Smith B. A. H., Johnson A. G., George B. M., Majzoub K., Villalta P. W., Carette J. E., Bertozzi C. R. (2021). Small RNAs are modified with N-glycans and displayed on the surface of living cells. *Cell*. 8:S0092-8674(21)00503-1.
17. Mast C. B., Osterman N., Braun D. (2010). Disequilibrium First: The Origin of Life. *Journal of Cosmology*, Vol. 10, 3305–3314.
18. Mast C. B., Schink S., Gerland U., Braun D. (2013). Escalation of polymerization in a thermal trap. *PNAS* 110 (20).
19. Attal R., Schwartz L. (2021). Thermally driven fission of protocells. *Biophys J* 21; 120 (18): 3937–3959.
20. Lane N. (2015). *The Vital Question: Why is Life the Way It Is?* Profile Books Ltd, Great Britain.
21. Lisci M., Barton P. R., Randzavola L. O., Ma C. Y., Marchingo J. M., Cantrell D. A., Paupe V., Prudent J., Stinchcombe J. C., Griffiths G. M. (2021). Mitochondrial translation is required for sustained killing by cytotoxic T cells. *Science*. 15; 374 (6565): eabe9977.

22. Liu X., Kim C. N., Yang J., Jemmerson R., Wang X. (1996). Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. *Cell* 86, 147–157.

23. Chandel N. S., Maltepe E., Goldwasser E., Mathieu C. E., Simon M. C., Schumacker P. T. (1998). Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia induced transcription. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95, 11715–11720.

24. Herzig S., Shaw R. J. (2018). AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19, 121–135.

25. West A. P., Shadel G. S. (2017). Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 363–375.

26. Martinez-Reyes I., Chandel N.S. (2020). Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Comm*, 11: 102.

27. Sivanand S., Viney I., Wellen K. E. (2018). Spatiotemporal control of acetyl-CoA metabolism in chromatin regulation. *Trends Biochem. Sci.* 43, 61–74.

28. Infantino V., Iacobazzi V., Palmieri F., Menga A. (2013). ATP-citrate lyase is essential for macrophage inflammatory response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 440, 105–111.

29. Peng M., Yin N, Chhangawala S., Xu K., Leslie C. S., Li M. O. (2016). Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism. *Science* 354, 481–484.

30. Hatzivassiliou G., Zhao F., Bauer D. E., Andreadis C., Shaw A. N., Dhanak D., Hingorani S. R., Tuveson D. A., Thompson C. B. (2005). ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell* 8, 311–321.

31. Niemann S., Muller U. (2000). Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat. Genet.* 26, 268–270.

32. Sciacovelli M., Gonçalves E., Johnson T. I., Zecchini V. R., da Costa A. S., Gaude E., Drubbel A. V., Theobald S. J., Abbo S. R., Tran M. G., Rajeeve V., Cardaci S., Foster S., Yun H., Cutillas P., Warren A., Gnanapragasam V., Gottlieb E., Franze K., Huntly B., Maher E. R., Maxwell P. H., Saez-Rodriguez J., Frezza C. (2016). Fu-



marate is an epigenetic modifier that elicits epithelial to-mesenchymal transition. *Nature* 537, 544–547.

33. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E. M., McGettrick A. F., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N. H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S. S., Corr S. C., Haneklaus M., Caffrey B. E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F. C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C. T., Lin H., Masters S. L., Gottlieb E., Kelly V. P., Clish C., Auron P. E., Xavier R. J., O'Neill L. A. (2013). Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 beta through HIF-1alpha. *Nature* 496, 238–242.

34. Littlewood-Evans A., Sarret S., Apfel V., Loesle P., Dawson J., Zhang J., Muller A., Tigani B., Kneuer R., Patel S., Valeaux S., Gommermann N., Rubic-Schneider T., Junt T., Carballido J. M. (2016). GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* 213, 1655–1662.

35. Keiran N., Ceperuelo-Mallafré V., Calvo E., Hernández-Alvarez M.I., Ejarque M., Núñez-Roa C., Horrillo D., Maymó-Masip E., Rodríguez M. M., Fradera R., de la Rosa J. V., Jorba R., Megia A., Zorzano A., Medina-Gómez G., Serena C., Castrillo A., Vendrell J., Fernández-Veledo S. (2019). SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. *Nat Immunol.*; 20 (5): 581–592.

36. O'Neill L. A., Kishton R. J., Rathmell J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 553–565.

37. Xu T., Stewart K. M., Wang X., Liu K., Xie M., Ryu J. K., Li K., Ma T., Wang H., Ni L., Zhu S., Cao N., Zhu D., Zhang Y., Akassoglou K., Dong C., Driggers E. M., Ding S. (2017). Metabolic control of TH17 and induced Treg cell balance by an epigenetic mechanism. *Nature* 548, 228–233.

# ГЛАВА III

## ЭНТРОПИЙНЫЕ ПУЛИ

### ИЗ БУДУЩЕГО

Нолан: «Катится колобок дальше, а на встречу ему...»

Зритель: «Лиса?»

Нолан: «А на встречу ему колобок»

cjellicle svlad (@gorgongor) September 4, 2020

Из обсуждения фильма «Довод», К. Нолан, 2020

## КВАНТОВЫЙ ВЗГЛЯД

**А**листер Нанн, Джеффри Гай и Джимми Белл в своем всеобъемлющем анализе эволюционной функции митохондрий «заquantовали» известную фразу замечательного советского и американского генетика Феодосия Добржанского (без которой не обходится ни одна приличная книга по биологическому научпопу) «Ничего в биологии не имеет смысла, кроме как в свете эволюции и квантовой физики» (Nunn A. et al., 2016; Dobzhansky T., 1973). В этом уже квантовом или энергетическом свете, который нам дают митохондрии, есть смысл рассмотреть эволюцию живого еще один (и не последний) раз.

*Дарвиновская эволюция и естественный отбор самореплицирующихся молекул в химическом смысле вне зависимости от конкретных механизмов (включая предложенные в предыдущей главе) начались, безусловно, задолго до начала распознанной биологической жизни (Pross A., 2012). В терминах термодинамики жизнь часто обозначается как*

*диссипативная (то есть открытая неравновесная, рассеивающая энергию) структура, движимая градиентом энергии, который увеличивает энтропию окружающей среды. Отдельная живая клетка в термодинамическом смысле может быть описана как полукрытая система, позволяющая упорядоченной энергии входить в себя, а энтропии в виде отходов — покидать.*

Эрвин Шредингер, один из основоположников квантовой физики, в своих физико-биологических лекциях 1944 года высказал следующую идею о соотношении энтропии и жизни: «Живой организм непрерывно увеличивает свою энтропию, или, иначе, производит положительную энтропию и, таким образом, приближается к опасному состоянию максимальной энтропии, представляющему собой смерть. Он может избежать этого состояния, то есть оставаться живым, только постоянно извлекая из окружающей его среды отрицательную энтропию. Отрицательная энтропия — это то, чем организм питается. Или, чтобы выразить это менее парадоксально, существенно в метаболизме то, что организму удастся освободиться от всей той энтропии, которую он вынужден производить, пока жив» (*Schroedinger E.*, 1944). Всеобщий источник отрицательной энтропии (негэнтропии) Шредингера — по сути «порядка», то есть упорядоченной энергии — энергия Большого Взрыва, застывшая в атомных ядрах и высвобождающаяся в ядерных топках бесчисленных звезд нашей Вселенной. Грандиозная разница потенциалов между этими «топками» и невообразимым холодом окружающего их космоса формирует упорядоченные потоки энергии. Сейчас мельчайшая доля упорядоченной энергии нашего Солнца непосредственно поглощается земными фототрофными организмами, что служит основанием гигантской пищевой пирамиды, составляющей земную биосферу. Самые первые протоорганизмы, скорее всего, не могли использовать эту энергию непосредственно — появление такой возможности и стало первым камешком в невероятной лавине глобального усложнения жизни — но могли использовать крохи упорядоченной энергии в виде разности химических потенциалов и температур. В глобальном видении от момента Большого Взрыва, когда упорядоченность во Вселенной была бесконечно высокой, а сложность — бесконечно малой, общая упорядоченность стремится к убыванию, энтропия, соответственно, — к росту,

но и локальная сложность, тем не менее — также к увеличению. Здесь нет никакого противоречия. Рассматривая живых существ в отдельности, можно бы посчитать, что «в них» энтропия падает, причем за счет разгоняемого ими непропорционального роста энтропии «вне их». Проблема в том, что неравновесные системы, какими являются живые существа и их сообщества, практически невозможно рассматривать как изолированные термодинамические системы и четко различить, что находится «в них», а что уже «вовне», несмотря на существование, казалось бы, объективных физических границ. Предполагая, что совокупная масса биосферы Земли уже достигла если не своего максимума, то, по крайней мере, плато своего роста, можно предположить и далее, что биосфера в целом, в конце концов, в большом масштабе времени, способна ускорять рост энтропии, особенно если брать в расчет общее направление деятельности той ее части, которая считает себя разумной.

---

Для калибровки и представления об уровне энтропии сложного организма в общем контексте физического мира можно привести пример расчетов Льва Блюменфельда (1977): вся информация, заключенная в человеке (содержащаяся в ДНК, белках, сознании, памяти и пр.) в энтропийных единицах соответствует энтропии испарения половины литра воды.

---



## ЭНТРОПИЯ, ТЕРМОДИНАМИКА И «РАЗУМНОСТЬ» ЖИЗНИ

При росте клетки ей становится все труднее поддерживать внутреннюю упорядоченность в силу кратного увеличения собственного объема, и клеточное деление становится решением, позволяющим уменьшившимся дочерним клеткам далее снова повышать свою внутреннюю упорядоченность. В этом смысле даже умножение генетического материала можно считать движимым базовыми термодинамическими эффектами (**БОН: глава V**). Термодинамические квантовые эффекты в клетках определя-

ются их способностью обрабатывать и реагировать на информационные и энергетические потоки, что может быть названо их «разумностью». Такое явление, как умеренный стресс, или гормезис, способный оказывать влияние на гомеостаз и ведущий к благоприятной адаптации к стрессу, повышению сопротивляемости, может лежать в основе эволюции «разумности» (intelligence) (Nunn A., 2014). В какой-то степени любая форма жизни демонстрирует «разумность» как неизбежное следствие эволюции в условиях изменяющейся окружающей среды. Обратной стороной этого феномена может стать то, что жизнь и ее «разумность» не смогут эволюционировать в полностью благоприятной среде, и отсутствие гормезиса будет приводить к медленному отклонению организма от оптимального функционирования.

Митохондрии, как говорилось, — тот краеугольный камень, на котором зиждется эволюция сложной жизни, по крайней мере той ее (эукариотической) части, которая хоть как-то интересует подавляющее большинство людей. Митохондрии своей потрясающей энергетической эффективностью делают возможным хранение и саморазвитие гигантских объемов информации внутри каждой эукариотической клетки (Lane N. and Martin W., 2010), что составляет одну из сущностей эволюции мира вообще (**БОН: глава XI**). Помимо несомненной важности переноса информации между поколениями, как и обязательности ее частичного забывания, с точки зрения адаптационных перспектив организма одинаково важно «помнить» прошлое, «предсказывать» будущее и отвечать вызовам настоящего. Клеточная «память» в этом смысле может быть определена как способность организма получать выгоды из опыта прошлого (Tulving E., 1985). Без избытка энергии не может быть никакой эффективной клеточной «памяти» и, соответственно, способности проактивно отвечать на новые вызовы и угрозы, и это то, что выгодно отличает большинство эукариот от прокариот. Управляя энергией клетки, митохондрии в самом прямом смысле управляют и ее информацией.

*На уровне организма связь памяти с потребностью в энергии помогает объяснить, почему наш мозг потребляет так много энергии — до 20 % всей энергии, потребляемой организмом. Кажется странным, что стимуляция мозговой деятельности ведет к сравнительно небольшому увеличению потребления энергии — порядка +10 % от базового уровня мыслительного покоя, включающего в себя*

поддержание трансмембранной разности потенциалов нейронов, функциональной готовности постсинаптических рецепторов, оборот нейротрансмиттеров, постоянство содержания кальция и других макроэлементов (Howarth C. et al., 2012). Помимо того замечено, что физическая (мышечная) активность заметно улучшает мозговую деятельность (Harris J. et al., 2012), не повышая существенно расход энергии (**БОН: глава IV**). В нервной ткани подавляющее количество энергии вырабатывается митохондриями и потребляется в синапсах. Как показывают расчеты, работающий мозг вырабатывает приблизительно 30 мкмоль АТФ/г веса в минуту, что не слишком отличается от уровня, генерируемого мышцами ног бегуна (Attwell D. and Laughlin S. B., 2001). И в то же время общая анестезия снижает метаболический индекс головного мозга на 30–70 % (Hudetz A.G., 2012). Хотя сон также связан со снижением уровня метаболизма головного мозга, сон критически необходим для восстановления его оптимума функциональности (Krueger J.M. et al., 2015). Считается общим местом, что головной мозг является чрезвычайно сложной структурой, развившейся в ответ на потребность адаптироваться к восприятию все большего количества информации. Одновременно, и более фундаментально, мозг — также собирающая информацию диссипативная структура, движимая изменениями в окружающей среде. Одним из наиболее интересных аспектов работы головного мозга является то, что и она может быть рассмотрена в свете теории информации и свободной энергии. Здесь мозг определенно не «простая» коммутаторная компьютерная система, а, как предложил Роджер Пенроуз, система, способная использовать квантовые принципы для обработки информации и формирования способности реагировать (Penrose R., 1994). Квантовые теории сознания привели к созданию новой области науки — «квантовой нейрофизики», которая отражает идею, что жизнь в целом привязана к квантовому миру (Tarlaci S. and Pregnotato M., 2016; Al-Khalili J. and McFadden J., 2014).

Есть высокая вероятность того, что производство энергии митохондриями базируется на квантовом туннелировании электронов. Именно туннелирование обеспечивает тесную связь между

потоком электронов и созданием протонного градиента через процесс, называемый «настройкой редокса (окислительно-восстановительного потенциала, ОВП)» (*Hayashi T. and Stuchebrukhov A. A.*, 2011; *Moser C. C. et al.*, 2006; *de Vries S. et al.*, 2015). Как известно, наблюдается тесная ассоциация образования активных форм кислорода (свободных радикалов) и интенсивности работы ЭТЦ (*Aon M. A. et al.*, 2008). Функциональный оптимум митохондрий может быть определен как уровень ОВП, при котором они могут максимизировать производство энергии с минимальным образованием АФК. Если ЭТЦ становится переокисленной или перевосстановленной, то АФК в качестве сигнальных молекул инициируют генерацию необходимых ферментов. И в этом случае роль антиоксидантной защиты становится весьма неоднозначной (*Cortass S. et al.*, 2014). Так, комбинация повышенного уровня АФК и повышенного соотношения АДФ/АТФ становится мощным сигналом для увеличения количества митохондрий и/или локализованной выработки компонентов ЭТЦ. Результат включает широкий набор эффектов: от стимуляции роста до локализованной активации так называемых разобщающих белков (UCP, uncoupling proteins), активируемых посредством АФК (*Mailloux R. J. and Harper M. E.*, 2011) (БОН: глава IV). Данное семейство белков выполняет роль клапанов протонного градиента, позволяя «сбрасывать» чрезмерно высокий протонный потенциал без увеличения выработки энергии, то есть разобщая протонный градиент и окислительное фосфорилирование. В этом случае излишне образованная энергия не накапливается в форме высокоэнергетических связей более стабильных, чем АТФ органических соединений (например, жиров и гликогена), а преобразуется в тепло, распыляемое из организма, модулируя при этом, в некоторых случаях, общее состояние организма и/или непосредственно примыкающей к нему окружающей среды.




---

Особого внимания заслуживает открытие переноса электронов между бактериями как одного вида, так и разных видов, в форме симбиоза по типу бактериальных «нанопроводов», являющихся по сути биологическими проводниками, способными переносить энергию. Этот феномен мог сыграть роль «точечной спайки» при возникновении эукариот, согласно одной из современных теорий (БОН: глава VII).

---

Аналогичным образом и современные митохондрии умеют формировать структурно-функциональные сети, способные к передаче электрической энергии. В активно функционирующей клетке сеть из слившихся митохондрий является их основным структурным состоянием (Виноградская И. С. и соавт., 2014). Академик Владимир Петрович Скулачев предположил, что такая митохондриальная сеть или ее фрагменты могут действовать как своего рода внутриклеточные «электрокабели» (*Skulachev V. P.*, 2001). Митохондриальное слияние, вызванное умеренным стрессом или сокращенным питанием клетки, ведет к увеличению окислительного фосфорилирования; в то время как слишком сильный стресс, избыток питательных веществ, болезни и воспаление, включая опухоли, вызывают фрагментацию митохондрий, что часто ведет к митофагии (варианту аутофагии для митохондрий) и сокращению окислительного фосфорилирования (*Wai T. and Langer T.*, 2016).

## КВАНТОВЫЙ КОНТРОЛЬ МИТОХОНДРИЙ

Сказанное выше позволяет предположить существование квантовой системы контроля работы митохондрий, в которых функциональные единицы — полиферментные комплексы ЭТЦ и АТФ-синтаза — выполняют роль своего рода транзисторных элементов, где ток протонов сквозь мембрану наружу и обратно через АТФ-синтазу управляется движением электронов по ЭТЦ, которое, в свою очередь, модулируется квантовыми эффектами. Например, недостаточное производство энергии в сочетании с увеличенным ее потреблением выражается в увеличении соотношения АДФ/АТФ, что должно ассоциироваться с увеличением окисления в ЭТЦ, что, в свою очередь, должно изначально вызывать сокращение образования АФК, но коллапс митохондриального мембранного потенциала далее будет снижать квантовую когерентность. Ее снижение приведет к снижению эффективности квантового туннелирования, что далее вызовет увеличение АФК.

---

Квантовая когерентность является отличительным свойством квантовых объектов и заключается в том, что такие объекты могут в некотором смысле находиться сразу в нескольких состояниях, то есть квантовой суперпозиции.

---





Следовательно, как ограничение в питании, так и возросшая потребность в энергии (горметический триггер) могут генерировать адаптивный ответ, требующий усиления митохондриальной функции. Если митохондриальный потенциал восстановлен, а митохондриальная масса, сетевая структура и/или эффективность возросла, квантовое туннелирование становится более эффективным и, соответственно, приводит к увеличению уровня АТФ и снижению уровня АФК. Равно если клетка находится в условиях избытка питательных веществ, но не использует достаточно много АТФ, то ЭТЦ может стать перевосстановленной, а митохондрион — гиперполяризованным. В присутствии достаточного количества кислорода это может привести к ускоренному прохождению электронов по ЭТЦ и возросшему образованию свободных радикалов, эффективно тормозящих работу митохондрия. Это указывает на своеобразное квантовое «место наилучшего звучания», где сила электромагнитного поля сбалансирована наилучшим способом. Можно предполагать, что это «место» совпадает с определенным уровнем слияния митохондрий или, по-другому, организованностью митохондриальной сети. Причем профиль сложности этой сети может определяться наличием функциональной гетерогенностью митохондрий.

*В живых системах квантовые принципы могут наблюдаться довольно часто. Например, процесс абсорбции световой энергии и переноса ее по цепи молекул — фундаментально квантовый процесс, где квантовая запутанность может рассматриваться как форма квантовой суперпозиции (Tatulis A. and Grigalavicius M., 2014). Одним из факторов, определяющих возможность находиться в нескольких квантовых состояниях, то есть когерентность, служит температура среды, отражающая энергию частиц и, соответственно, их способность к взаимодействию. Чем выше энергия, тем больше вероятность разрушения когерентности. Многие годы считалось, что жизнь слишком «теплая и влажная», чтобы поддерживать когерентность. Но появляется все больше данных, что жизнь может использовать термические вибрации для «накачивания» когерентности в большей степени, чем разрушать ее, что выражается в феномене, известном как «квантовое биение». Это явление было обнаружено в бактериальных светопоглощающих комплексах, где представляет собой фактически когерентную суперпозицию состояний электрона.*

## ЕСТЕСТВЕННЫЙ ОТБОР И КВАНТОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Если сопоставить все эти рассуждения, можно предположить, что естественный отбор миллиарды лет работал над тем, как сопоставить все возможные квантовые эффекты среагированием на неопределенности окружающей среды. Жизнь вполне может продолжаться без чрезмерного стресса как реакции на вновь возникшую неопределенность. Однако очень вероятно, что ее устойчивость будет снижаться при полном отсутствии возмущающих воздействий, то есть при удалении ключевого фактора, поддерживающего структуру и естественный отбор устойчивых к стрессу систем. Похоже, что при адекватном уровне стресса обеспечивается наиболее эффективное функционирование системы. Основным маркером этого является здоровье митохондрий, играющих ведущую роль в процессе старения.

---

Некоторые данные из литературы указывают, что продолжительность жизни человека может быть запрограммирована на уровне около 125 лет с пределом бессимптомного старения на уровне 95 лет (Le Bourg E., 2012; Robertson N. T. and Allison D. B., 2012; Weon B. M., 2015). Показатель старения — величина изменяемая, что, в частности, ведет к нынешней ситуации «ускоренного старения» в среде, провоцирующей ожирение (Kaeberlin M. et al., 2015; Lane N., 2003; Salminen A. et al., 2008, Franceschi C. et al., 2000). В то же время это открывает возможности для «здорового старения».



Достаточно давно замечено, что ограничение поступления калорий в организм, предположительно подавляющее репродуктивность, но увеличивающее долголетие, в результате улучшает соматическое функционирование и угнетает чрезмерное воспаление (*Speakman J. R. and Mitchell S. E., 2011*). Речь, скорее, идет не об улучшении соматического функционирования самого по себе, а о вызванном за счет сниженного поступления энергии замедлении старения. По сути это вторичный эффект увеличенного уровня аутофагии и апоптоза, отвлекающих ресурсы,

предназначавшиеся для поддержки репродукции (*Adler M. I. and Bonduriansky R.*, 2014). Но при запрограммированной продолжительности жизни за период бессимптомного старения могут отвечать открытые в последние годы эпигенетические механизмы (*Baker D. J. et al.*, 2016; *Lowe D.*, 2016). В этих механизмах митохондрион участвует самым непосредственным образом: помимо непосредственного «контроля смерти» через апоптоз, он также контролирует эпигенетическую наследственность, как описывалось в предыдущей главе, через некоторые промежуточные продукты цикла Кребса (*Wallace D. C. and Fan W.*, 2010; *Salminen A. et al.*, 2014). Уровень воспаления в организме, в свою очередь, модулирует работу «карусели» этого цикла, повышая, в частности, уровень АФК (*West A. P. et al.*, 2011). Замечено, что чем относительно более долгоживущим является вид, тем эффективнее его ЭТЦ, что выражается в том числе в меньшем образовании АФК, требующим меньшего вовлечения механизмов антиоксидантной защиты и репарации ДНК (*Barja G.*, 2013). Возрастное ухудшение функций митохондрий имеет отношение к механизму так называемого храповика Мюллера.




---

**Храповик Мюллера (или Меллера, Muller's ratchet) — необратимое накопление вредных мутаций при отсутствии рекомбинации генов (например, в форме полового размножения), приводящее к постепенной потере приспособленности и гибели популяции. Эффект заметнее всего проявляется в небольших популяциях, где особенно заметен генетический дрейф. Митохондрии в принципе можно считать такой небольшой бесполой популяцией.**

---

Этот механизм позволяет накапливаться мутациям в митохондриальной ДНК и постепенно тормозит экспрессию генов, определяющих функционирование митохондрий. В то же время он увеличивает экспрессию генов, контролирующих врожденный иммунитет (*Tower J.*, 2015). Экспериментальные свидетельства подтверждают явное нарастание с возрастом гетероплазмии (по сути — разнообразия) в митохондриальной ДНК соматических клеток (*Li M. et al.*, 2015). Это подтверждает самые тесные взаимоотношения между функционированием митохондрий, квантовой эффективностью и старением.

## МИТОХОНДРИИ И СТАРЕНИЕ

Почти 10 лет назад, в 2013-м, были сформулированы 9 признаков старения, практически общепризнанные к настоящему времени (*Carlos López-Otín et al.*, 2013):

- 1) нестабильность генома;
- 2) укорочение теломер;
- 3) эпигенетические изменения;
- 4) нарушение протеостаза;
- 5) дерегуляция восприятия питательных веществ;
- 6) митохондриальная дисфункция;
- 7) клеточное старение;
- 8) истощение пула стволовых клеток;
- 9) изменение межклеточного взаимодействия.

---

**Александр Фединцев и Алексей Москалев (Fedintsev A. and Moskalev A., 2020) называют дополнительным признаком старения накопление случайных изменений межклеточной среды, обозначаемую как неферментативная модификация долгоживущих молекул межклеточного матрикса (10).**

---



Разумеется, все эти признаки тем или иным образом взаимосвязаны. Легко можно заметить, что большинство этих признаков, если не все, в той или иной мере связаны с работой митохондрий (хотя сама по себе дисфункция митохондрий не ведет автоматически к проявлению всех остальных признаков старения, то есть, собственно, к самому старению).

Джеймс Чапмен, Эдвард Филдер и Жоан Пассос (*James Chapman, Edward Fielder and Joao F. Passos, 2020*) считают ключевой в развитии старения именно связку дисфункции митохондрий и клеточного старения (сенесценции). Сенесцентные («резко состарившиеся») клетки характеризуются не только

полной остановкой клеточного деления (что было бы достаточно естественно для полностью дифференцировавшихся клеток), но и переходом в так называемое SASP состояние (*Senescence Associated Secretory Phenotype* — секреторный фенотип, ассоциированный со старением). Сенесцентные клетки секретируют вовне огромное количество провоспалительных цитокинов, хемокинов, протеаз и факторов роста, что оказывает негативное влияние на их непосредственное окружение и даже может отражаться на состоянии достаточно удаленных органов и тканей. Это может вести как к возникновению воспалительных, так и опухолевых процессов, и через это, к развитию типичных возрастных заболеваний. В животных моделях своевременное удаление сенесцентных клеток из определенных органов и тканей замедляет или даже останавливает прогресс таких возрастных патологий. На сегодняшний день или в клинических, или в модельных исследованиях связь накопления сенесцентных клеток с развитием патологии показана для порядка двух десятков возрастных заболеваний — от атеросклероза и аллопеции до остеопороза и саркопении.

Нужно отметить, что метаболически сенесцентные клетки даже более активны, чем нормальные, они поглощают больше кислорода, быстрее окисляют углеводы и липиды, производят больше энергии и АФК. В то же время их уровень антиоксидантной защиты и вообще устойчивости к апоптозу весьма высок. В каком-то смысле их можно назвать неубиваемыми «зомби-клетками», и соседство с ними весьма токсично и также может вести к «зомбированию». Основной версией возникновения сенесцентных клеток считаются различного рода стрессовые для клетки ситуации, например оксидативный стресс, активация внутренних онкогенов или модификации хроматина (Kuilman T., 2010). Можно даже предполагать, что это неудачная или незаконченная попытка спонтанного «беспричинного» самоубийства клетки, обусловленного, в частности, необходимостью гарантированного самоуничтожения в случае начала ракового 4 перерождения. Возможно, это может быть судьбой не собственно апоптической клетки, а клетки-чистильщика, фагоцита-скэвенджера, пришедшей «подчищать» место клеточного самоубийства (**БОН: глава XII**). Дело в том, для сенесцентных клеток

<sup>4</sup> Раком в данной книге обозначаются все злокачественные опухоли, хотя в строгом смысле это лишь одна из разновидностей злокачественных новообразований.

характерна высокая экспрессия на поверхности универсальных рецепторов CD36 (Saitu M. et al., 2018), а в обычных условиях таким свойством обладают в том числе многие фагоциты-чистильщики. Возможно, какие-то события на месте заставляют фагоцит сначала «зомбироваться» самому, а далее «зомбировать» свое окружение, заставляя соседние клетки повторять свой SASP фенотип, что могло бы напоминать прионное инфицирование (когда прионы — извращенные белки-укладчики — заставляют вступающие с ними в контакт другие восприимчивые белки так же извращенно укладываться и укладывать других **БОН: глава VI**).

---

**В любом случае, как считается, сенесцентное состояние определенно предотвращает опухолевое развитие (Campisi J., 2001). То есть для целого организма лучше сенесцентное зомби, чем раковый годзилла-оборотень. Оба монстра «не боятся смерти», ни своей, ни чужой, и поэтому, как часто бывает, именно такие «не боящиеся смерти» элементы представляют особую опасность для «общественного порядка».**

---



Есть предположение, что преходящее (временное) сенесцентное состояние, когда сенесцентные клетки в итоге тем или иным способом все-таки удаляются из организма, играет положительную роль в ряде острых процессов: например, заживления ран, восстановления ткани и в ходе эмбрионального развития (Munoz-Espin D., 2013; Demaria M., 2014) — своеобразное повторение сюжета «Отряда самоубийц» (Дэвид Эйер, 2016), когда «отмороженные» антисоциальные элементы в силу своей разрушительной эффективности были привлечены к выполнению задач «спасения мира», а потом уничтожены или возвращены в места постоянной изоляции. Сохраняющаяся же персистенция сенесцентных клеток неизбежно ведет к развитию хронического воспаления, которое само по себе давно считается важнейшей причиной нарушения в работе митохондрий, ведущих к ускорению старения. Сочетание хронического воспаления и старения вообще уже многими исследователями считается единым процессом — *inflammaging* («староспаление»). Подавление хронического воспаления, соответственно, может вести к замедлению старения. Лучшим способом добиться этого может стать применение горметических факторов, таких, например, как тренировки (**БОН: глава IV**) и удаление факторов,

стимулирующих воспаление, таких, как ожирение. Умеренное (горметическое) стрессовое воздействие на митохондрии ведет к ответной адаптивной реакции, улучшающей их эффективность (Taria P. C., 2006). Тем не менее воспаление, развивающееся в ответ на инфекцию и инициирующее восстановление нанесенных инфекцией повреждений, использует для этой задачи митохондрии, изменяя их функционирование на усиленную выработку АФК (West A. P. et al., 2011). Хотя адекватный воспалительный ответ критически важен для выживания, он может быстро ускорять процесс старения, если становится хроническим. Таким образом, оптимальное здоровье не должно рассматриваться просто как отсутствие заболеваний, но, скорее, как постоянное формирование все более надежной системы, все более способной поддерживать гомеостаз перед лицом различных угроз и вызовов. Предполагается, что гормезис отбирает наиболее эффективные ЭТЦ, которые замедляют неизбежную петлю положительной обратной связи: воспаление ведет к митохондриальной дисфункции, митохондриальная дисфункция стимулирует воспаление.

## ВОЗМОЖНАЯ КВАНТОВАЯ МЕХАНИКА ЭВОЛЮЦИИ

Эволюция также производит отрицательный отбор неэффективных ЭТЦ. Возникшие на основе ЭТЦ врожденная иммунная система и программируемая клеточная смерть — это древнейшие механизмы защиты, возникшие еще у прокариот (Allocat N. et al., 2015; Marraffini L. A., 2015; Heussler G. E., 2015). Постоянная тонкая поднастройка ЭТЦ, необходимая для выживания видов, следовательно, также должна быть очень древним механизмом. Очень вероятно, что она построена на некоторых квантовых эффектах, а для современных теплокровных животных включает основанное на них регулирование температуры.

### КВАНТОВЫЕ ЭФФЕКТЫ В БИОЛОГИИ

(из Алистер Нанн, Джеффри Гай и Джимми Белл, 2018)

*Живые системы поглощают энергию с целью сохранения и использования информации. Эффективное применение свободной энергии дает возможность для создания высоко-*

упорядоченного состояния, которое может становиться более эффективным и более приспособленным в рамках естественного отбора. Живые системы экспортируют неупорядоченность, выполняя тем самым второе начало термодинамики.

(1) Естественный отбор возникает между макромолекулами, настроенными на использование квантовых эффектов, основанных на универсальных механизмах переноса зарядов в живой материи (Vattay G. et al., 2014, 2015).

(2) Базовые квантовые эффекты, такие как запутанность и туннелирование, — одна из возможных причин возникновения и поддержания жизни (Tamulis A. and Grigalavicius M., 2011, 2014; Trixler F., 2013).

(3) Первые объективные свидетельства квантовых эффектов в живых системах получены для фотосинтеза, использующего туннелирование электронов (Engel G. S. et al., 2007; Fassioli F. et al., 2014).

(4) Туннелирование электронов служит одним из механизмов их переноса в ЭТЦ (Hayashi T. and Stuchebrukhov A. A., 2011; Moser C. C. Et al., 2006; de Vries S. et al., 2015). Дополнительным свидетельством подобных переносов в ЭТЦ при дыхании и фотосинтезе является образование ферментативных суперкомплексов, обнаруживаемых во всех порядках организмов (Dudkina N. V. et al., 2015; Lapuente-Brun E. et al., 2013; Melo A. N. P. And Teixeira M., 2016).

(5) В живых системах обнаружен феномен квантового биеения, в частности в системе фотосинтеза (Engel G. S. et al., 2007; Lim J. et al., 2015; Craddock T. J. et al., 2014).

(6) Бактерии в колониях и биопленках способны делиться электронами. Перенос электронов возможен как между бактериями одного вида, так и разных, и, вероятно, на сравнительно большие расстояния. Подобный перенос между археями и бактериями мог сыграть роль в возникновении и развитии эукариот (Winkler J. R. and Gray H. B., 2014; McGlenn et al., 2015; Pfeffer C. et al., 2012; Wegener G. et al., 2015).

(7) Ионные каналы играют ключевую роль в функционировании головного мозга. Проводимость ионных каналов



может быть описана в терминах квантовой механики (Moradi N., 2015; Sumthattner J., 2012).

(8) Квантовая теория обоняния (Gane S. et al., 2013, БОН: глава XIII).

Алистер Нанн, Джеффри Гай и Джимми Белл (2016) выстраивают следующую последовательность рассуждений. Митохондриальный потенциал может управлять когерентностью и облегчать квантовое туннелирование электронов (а также, возможно, контролировать другие функции, связанные с когерентностью, такими как работа ферментов или состояние ионных каналов). Это может быть двухфазный процесс, сначала увеличивающий эффективность митохондрий, когда уровень АТФ растет, уровень АФК падает. Но при чрезмерной эффективности митохондрий для определенного состояния клетки процесс выработки АТФ должен тормозиться с увеличением избытка АФК. Термодинамически это может изначально способствовать выживанию отдельной клетки, далее инициируется репликация, и, если необходимо, вызывается клеточная смерть. Этот процесс может считаться горметическим. ЭТЦ в принципе может участвовать в передаче сигнала с помощью АФК и в других системах. Например, механизм свободнорадикальных пар с возникновением квантовой запутанности электронов, источником которых является ЭТЦ, обеспечивает навигационную способность птиц (Zhang Y. et al., 2015). Исходя из этого можно принять, что любой сдвиг в потоке электронов и/или протонов, или через изменение входного потока электронов, или изменение доступности электронов, или формы клеток, или через повреждение клетки, может очень быстро генерировать сигнал, который немедленно изменяет функционирование митохондрий. Эффекты митохондриальной динамики могут быть рассмотрены в новом свете, если принять возможным, что слияние митохондрий может усиливать квантовую сигнальную систему в целой клетке. При этом система может быть изменена и в обратную сторону расщеплением конгломерата митохондрий.

Понимание взаимоотношений и разграничений между когерентной микроскопической квантовой реальностью и преимущественно декогерентным макроскопическим (видимым) миром стало бы грандиозным шагом в понимании базовых механизмов жизни. Например, наложение декогерентной внешней среды на когерентную внутреннюю среду митохондрий практически моментально меняет их состояние. Внедрение временной декогерентности в систему, базирующуюся на когерентности, такой, как ЭТЦ, может стать сигналом запуска адаптивной функции, например через образование АФК. Окружающая среда модулирует работу митохондрий на грани квантовой и классической физической реальности. То есть митохондрия может действовать как сенсор, балансирующий между квантовым и классическим миром. Любое изменение системы мгновенно изменяет ситуацию на ее выходе.

Как мы увидим далее, в информационной динамической системе управляющие элементы должны иметь большую сложность, нежели управляемые, а сама же сложность в какой-то момент развития становится неотличимой от случайности (**БОН: глава VI**). В этом смысле ключевые функциональные механизмы митохондрий, управляемые, возможно, квантовыми эффектами, могут находиться на той грани квантовой случайности и функциональной (вычислительной) сложности, недостижимой для других клеточных структур.

Возникновение сложных живых систем могло произойти только при наличии возмущений, когда способность системы воспринимать и обрабатывать информацию определяет направление эволюции. Можно сказать, что жизнь и «разумность» (предикативность автономных систем) суть одно и то же. С возникновением жизни в мир пришла невиданная ранее конкуренция, связанная с вызовами со стороны окружающей среды и непрерывным участием естественного отбора. Конкуренция вела к эволюции на все более и более высоких порядках разумности и когнитивных способностей. Одной из пружин этого механизма для сложных эукариотических организмов должна служить положительная для живой системы стрессовая стимуляция (гормезис) митохондрий. Несомненно, ключевой стратегией выживания, помимо адаптации, является использование информации с целью активного изменения окружающей среды для достижения конкурентного

преимущества. Люди достигли это тысячелетия назад, осознав, что должны жить здоровыми на протяжении взрослой жизни. Представляется, что, удалив факторы горметического стресса, сделав свою жизнь слишком комфортной, мы не получили оптимальной квантовой эффективности митохондрий и оказались хуже приспособленными к достижению и поддержанию максимально возможного здоровья. И напротив, сознательное внесение горметических факторов в повседневную жизнь должно приближать нас к этому крайне желательному состоянию.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Виноградская И. С., Кузнецова Т. Г., Супруненко Е. А. (2014). Митохондриальная сеть скелетных мышечных волокон. — Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 16. Биология №2, 16–25.
2. Лейн Н. (2018) Вопрос жизни. Энергия, эволюция и происхождение сложности. — М.: АСТ.
3. Ноу Л. (2020) Эгоистичная митохондрия. Как сохранить здоровье и отодвинуть старость. — СПб: Питер.
4. Блюменфельд Л. А. (1977). Проблемы биологической физики. — М.: Наука.
5. Dobzhansky T. (1973) Nothing in Biology Makes Sense except in the Light of Evolution. *Am. Biol. Teacher* 35, 125–129.
6. Pross A. (2012). *What is Life? How Chemistry Becomes Biology*, Oxford University Press, United Kingdom.
7. Laughlin S. B., de Ruyter van Steveninck R. R. and Anderson J. C. (1998) The metabolic cost of neural information. *Nat. Neurosci.* 1, 36–41.
8. Gatenby, R. A. and Frieden, B. R. (2013). The critical roles of information and nonequilibrium thermodynamics in evolution of living systems. *Bull. Math. Biol.* 75, 589–601.
9. Schroedinger E. (1944). *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*, Cambridge University Press.

10. Nunn A. V., Guy G. W. and Bell J. D. (2014). The intelligence paradox; will ET get the metabolic syndrome? Lessons from and for Earth. *Nutr. Metab.* 11, 34.

11. Lane N. and Martin W. (2010). The energetics of genome complexity. *Nature* 467, 929–934.

12. Tulving E. (1985). How many memory systems are there? *Am. Psychol.* 40, 385–398.

13. Howarth C., Gleeson P. and Attwell D. (2012). Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 32, 1222–1232.

14. Harris J. J., Jolivet R. and Attwell D. (2012). Synaptic energy use and supply. *Neuron* 75, 762–777.

15. Attwell D. and Laughlin S. B. (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21, 1133–1145.

16. Hudetz, A. G. (2012). General anesthesia and human brain connectivity. *Brain Connect.* 2, 291–302.

17. Krueger J. M., Frank M. G., Wisor J. P. and Roy S. (2015). Sleep function: toward elucidating an enigma. *Sleep Med. Rev.* 28, 42–50.

18. Penrose R. (1994). *Shadows of the Mind; A Search for the Missing Science of Consciousness*, Oxford University Press, Great Britain.

19. Tarlaci S. and Pregolato M. (2016). Quantum neurophysics: from non-living matter to quantum neurobiology and psychopathology. *Int. J. Psychophysiol.* 103, 161–173.

20. Al-Khalili J. and McFadden J. (2014). *Life on the Edge: The Coming of Age of Quantum Biology*, Transworld Publishers, Great Britain.

21. Lovley D. R. and Malvankar N. S. (2015). Seeing is believing: novel imaging techniques help clarify microbial nanowire structure and function. *Environ. Microbiol.* 17, 2209–2215.

22. Tamulis A. and Grigalavicius M. (2014). Quantum entanglement in photoactive prebiotic systems. *Syst. Synth. Biol.* 8, 117–140.
23. Engel G. S., Calhoun T. R., Read E. L., Ahn T. K., Mancal T., Cheng Y. C., Blankenship, R. E. and Fleming, G. R. (2007). Evidence for wavelike energy transfer through quantum coherence in photosynthetic systems. *Nature* 446, 782–786.
24. Fassioi F., Dinshaw R., Arpin P. C. and Scholes G.D. (2014). Photosynthetic light harvesting: excitons and coherence. *J. R. Soc. Interface* 11, 20130901.
25. Lim J., Palecek D., Caycedo-Soler F., Lincoln C. N., Prior J., von Berlepsch H., Huelga S. F., Plenio M.B., Zigmantas D. and Haue, J. (2015). Vibronic origin of long-lived coherence in an artificial molecular light harvester. *Nat. Commun.* 6, 7755.
26. Weber S., Ohmes E., Thurnauer M. C., Norris J. R. and Kothe G.(1995). Light-generated nuclear quantum beats: a signature of photosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 7789–7793.
27. Craddock T. J., Friesen D., Mane J., Hameroff S. and Tuszynski J. A. (2014). The feasibility of coherent energy transfer in microtubules. *J. R. Soc. Interface* 11, 20140677.
28. Craddock T. J., Priel A. and Tuszynski J. A. (2014). Keeping time: could quantum beating in microtubules be the basis for the neural synchrony related to consciousness? *J. Integr. Neurosci.* 13, 293–311.
29. Winkler J.R. and Gray H.B. (2014). Long-range electron tunneling. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 2930–2939.
30. Hayashi T. and Stuchebrukhov A. A. (2011). Quantum electron tunneling in respiratory complex I. *J. Phys Chem. B* 115, 5354–5364.
31. Moser C. C., Farid T. A., Chobot S. E. and Dutton P. L. (2006). Electron tunneling chains of mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta.* 1757, 1096–1109.
32. De Vries S., Dorner K., Strampraad M. J. and Friedrich T. (2015). Electron tunneling rates in respiratory complex I are tuned for efficient energy conversion. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 54, 2844–2848.