



**Речной протей** всю жизнь проводит в воде и питается проплывающими мимо насекомыми. На суше протей очень неуклюж.

БИОЛОГИЯ

# ТЯЖКОЕ БРЕМЯ ГЕНОМА

Фантастическая жизнеспособность саламандр заставляет ученых менять традиционные представления об эволюции

*Дуглас Фокс*

## ОБ АВТОРЕ

**Дуглас Фокс** (Douglas Fox) — автор статей по биологии, геологии и климатологии. Живет в Калифорнии. В номере за август-сентябрь 2021 г. журнала «В мире науки» опубликована его статья «Диоксид углерода в горах Омана» (*The Carbon Rocks of Oman*) о разработке методов преобразования углекислого газа в твердые минералы.



**Р**ечной протей — небольшая, длиной с человеческую ладонь, головастая амфибия с голой коричневой кожей, покрытой черными пятнами. Передвигаются протейи неохотно и редко удаляются на значительные расстояния от своих норок, расположенных под камнями и бревнами на дне рек Северной Каролины. Во время охоты протей неподвижно лежит на речном дне, выжидая, когда мимо проплывет какое-нибудь насекомое или маленькая рыбешка, а затем делает резкий бросок вперед и заглатывает добычу. Всю свою жизнь эта амфибия проводит в воде, почти никогда не выбираясь на сушу. По сути дела, протей — вечная личинка, никогда не достигающая взрослой стадии развития.

Отсюда и необычный облик этого диковинного существа: коренастое тельце с двумя парами слабых маленьких ног, недоразвитые коготки на крошечных пальцах, крупная голова с отсутствующими костями верхней челюсти и перистые, торчащие позади головы личиночные жабры.

Если рассмотреть ткани протей под микроскопом, в глаза бросится еще одна особенность этого существа: его клетки в 300 раз крупнее, чем клетки ящериц, птиц или млекопитающих. Вооружившись обычным увеличительным стеклом, можно увидеть, как по капиллярам его прозрачных жабр проносятся клетки крови.

Речной протей (*Necturus lewisi*), а также его близкие родственницы — саламандры и прочие хвостатые амфибии — уже давно стали для ученых источником мучительных загадок, к пониманию которых они приблизились лишь в последние годы. Не исключено, что многие необычные признаки протей связаны с его главной особенностью: каждая из клеток его тела содержит в 38 раз больше ДНК, чем человеческие клетки. Протей — обладатели одних из самых крупных геномов из всех четвероногих обитателей Земли. По этому показателю с ними могут конкурировать лишь двоякодышащие рыбы, также отличающиеся медлительностью движений и неспешным образом жизни.

Размеры геномов большинства млекопитающих, птиц, рептилий и рыб находятся в сравнительно узком диапазоне значений — от 0,5 до 6 млрд пар оснований, или нуклеотидных пар ДНК. Последовательности этих пар образуют гены — звенья длинной цепи, которая и составляет геном того или иного животного. Но геномы протеев и других хвостатых амфибий сильно варьируют, насчитывая от 10 до 120 млрд пар оснований. Генов у этих амфибий не больше, чем у других животных, но их геномы захлаплены сегментами так называемой мусорной ДНК. Массивный геном накладывает отпечаток на все аспекты жизни протеев: именно этот фактор обуславливает их медленное развитие и неторопливый темп жизни. Эти маленькие животные с недоразвитым тельцем, сильно упрощенным мозгом и тонкостенным, как бумажный пакет, сердцем десятилетиями влачат неспешное существование в водной среде, нередко доживая при этом до 100 лет.

Не исключено, что в качестве компенсации за это «тяжкое бремя» природа наделила протеев и саламандр по меньшей мере одним изумительным талантом — феерической способностью к регенерации. Эти амфибии могут восстанавливать не только утраченные конечности, но и до четверти массы головного мозга. Потрясающая жизнеспособность!



**Саламандры** — обладатели гигантских геномов, которые, с одной стороны, порой сильно замедляют их развитие, с другой — наделяют саламандр способностью к регенерации конечностей и даже целых отделов головного мозга

Своими необычными особенностями протей и саламандры обязаны ДНК, но не так, как обычно принято считать. ДНК часто называют матрицей жизни, которая содержит точную информацию, определяющую структуру и функции каждой клетки всех видов живых существ. Но, похоже, недавние открытия, сделанные при изучении саламандр, опровергают традиционное представление о столь «тонкой настройке» генома. Они показывают, что ДНК способствует формированию организма ее обладателя таким образом, который не имеет ничего общего с ее информационным контентом. ДНК может деформировать тело и органы своего «хозяина» так, как это делают зеркала в комнате смеха; тот или иной вид животного может мириться только с таким количеством ДНК, которое не вызывает подобных побочных эффектов. Не исключено, что люди, сами того не сознавая, приблизились к пределу своих возможностей: если наш геном станет чуть больше, под угрозой может оказаться величайшее достояние нашего вида — человеческий интеллект.

Что же касается протеев и саламандр, придется лишь удивляться, почему невероятное «разрастание» геномов не привело этих животных

к вымиранию. Сам факт их фантастической жизнеспособности указывает на то, что идея эволюции, особенно ее знаменитый тезис о «выживании наиболее приспособленных», имеет серьезный моралистический акцент и звучит как своего рода назидание молодым видам живых существ: усердно работайте над собой, совершенствуйте свое тело и мозг для повышения продуктивности — и когда-нибудь вы обязательно добьетесь успеха. Но саламандры обязаны своим эволюционным успехом как раз собственным лености и вялости. Они нашли способ обмануть систему.

### Раздутые геномы

Загадка гигантских геномов начала мучить ученых несколько десятилетий назад — вскоре после того как биологи идентифицировали молекулу ДНК как наследственную молекулу жизни. Геном, уникальный для каждого вида организмов, содержит тысячи генов, состоящих из ДНК и отдающих инструкции клеткам по выработке белков и других молекул, которые и определяют специфику каждого организма. Первоначально ученые предположили, что продвинутые виды существ со сложным устроенным телом (например, люди и другие

приматы) должны иметь большее число генов и, следовательно, более крупные геномы.

В 1951 г., однако, это предположение было опровергнуто Альфредом Мирски (Alfred Mirsky) и Хансом Рисом (Hans Ris) из Рокфеллеровского института медицинских исследований. Эти ученые измерили количество ДНК в отдельных клетках нескольких десятков видов животных. К их удивлению, клетки африканской двоякодышащей рыбы протоптера и гигантской саламандры (амфиумы) из юго-восточной части США содержали в десятки раз больше ДНК, чем клетки человека, крысы, птиц и рептилий. По мере того как генетики определяли количество ДНК в клетках все большего числа видов живых существ, становилось ясно, что двоякодышащие рыбы и саламандры находятся в этом отношении вне конкуренции.

За два последовавших десятилетия ученые получили более детальное представление о гигантских геномах. Сигеки Мидзуно (Shigeki Mizuno) и Герберт Макгрегор (Herbert MacGregor) из Лестерского университета в Англии изучили несколько видов североамериканских амфибий, относящихся к семейству безлегочных саламандр (*Plethodontidae*), которые совсем лишены легких и дышат через кожу. Все эти виды выглядели почти одинаково, но их геномы сильно варьировали и насчитывали от 18 до 55 млрд пар азотистых оснований, то есть были примерно в 5–16 раз больше человеческого генома, состоящего из приблизительно 3 млрд пар оснований.

У большинства изученных видов животных цепочки ДНК скручены в структуры (хромосомы), по форме напоминающие сосиски. У видов же с более крупными геномами хромосомы похожи на длинные, чрезмерно раздутые воздушные шарики в виде колбасы. По всей длине эти хромосомы, казалось, были унизаны некоей «избыточной» ДНК. Мидзуно и Макгрегор не имели понятия, что представляет собой этот экстрематериал. Но в 1980-х гг. ученые обнаружили, что клетки самых разных животных (от мух до человека) содержат так называемую мусорную ДНК — короткие сегменты ДНК, названные транспозонами. Транспозоны содержат по несколько генов, что позволяет этим «паразитам» создавать собственные копии, которые затем встраиваются (иногда случайным образом) в другие части генома клетки.

Изучение гигантских геномов медленно продвигалось в течение нескольких десятилетий. Ученые скрупулезно трудились над секвенированием геномов плодовых мушек (дрозофил), червей и человека, но предпочитали не трогать саламандр, изучение огромного объема ДНК которых могло бы превратиться в сущий кошмар. А затем в 2011 г. биолог-эволюционист Рейчел Мюллер (Rachel Mueller) из Университета штата Колорадо сделала смелый шаг вперед.

Используя метод высокоскоростного секвенирования, Мюллер и ее сотрудники провели анализ сотен тысяч случайных сегментов ДНК шести видов безлегочных саламандр, а также аллеганского скрытожаберника — одной из самых крупных в мире саламандр, обитающей в Северной Америке. Полученные результаты подтвердили подозрения ученых: геномы саламандр оказались буквально забитыми транспозонами. Многие одинаковые транспозоны присутствовали в геномах как безлегочных саламандр, так и скрытожаберника, а это наводит на мысль о том, что эти «паразиты» начали впервые бесконтрольно размножаться еще у некоего общего предка всех ныне существующих саламандр более 200 млн лет назад.

С тех пор вопрос о причинах этого феномена не переставал беспокоить Мюллер. «Мы сразу же отвергли предположение, что неожиданно "спянул" какой-то одиночный транспозон, — говорит исследовательница. — Явно произошел глобальный сдвиг в поведении этих последовательностей транспозонов в геноме», — что обусловило одновременное размножение десятков этих сегментов.

Пусть Мюллер и не выяснила причины этого явления, она раскрыла другую загадку. Хотя транспозоны и в самом деле размножаются в геноме хозяина, со временем они обычно удаляются из клеток в результате случайных мутаций. Такая «чистка» постоянно происходит у каждого вида. Но, проведя два исследования, Мюллер установила, что саламандры освобождаются от своих транспозонных вставок в несколько раз медленнее, чем рыбки данио-рерио или люди. Такая неспешность приводит к смещению баланса в сторону накопления транспозонов в клетках, а не поддержания их некоего постоянного количества, в результате чего геномы саламандр со временем становятся все более «раздутыми».

Эта «избыточная» ДНК (экстра-ДНК) существенно изменила строение тела, головного мозга и сердца саламандр. У видов с самыми крупными геномами подобные анатомические отклонения заметны с первого взгляда.

### Эмбриональный мозг

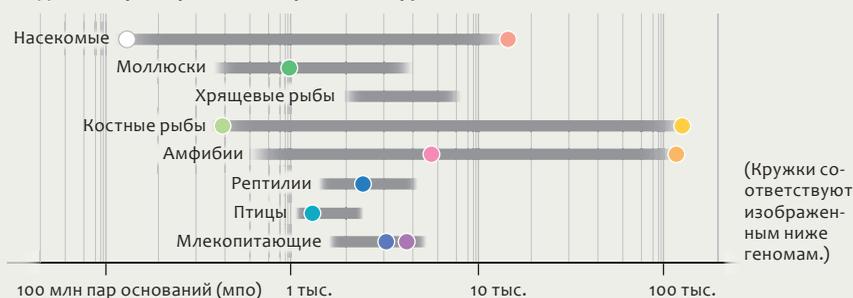
Гигантские геномы нередко превращают саламандр в настоящих детенышей-переростков. Из 766 известных видов этих амфибий более 39 видов утратили способность к полному метаморфозу, то есть к превращению из личинок, ведущих водный образ жизни, во взрослых особей, обитающих на суше. (И еще 39 видов саламандр подвергаются метаморфозу нерегулярно.) Как правило, таким видам саламандр присущи более крупные геномы, чем геномы у их сородичей, претерпевающих метаморфоз. Подобно северокаролинскому речному протею, эти амфибии всю жизнь проводят в воде, дышат наружными жабрами и передвигаются с помощью крошечных слабых лапок.

## Калейдоскоп геномов

Большой, или мраморный, протоптер — обладатель самого крупного генома из всех животных планеты (цветные кольца внизу). От этой двоякодышащей рыбы не сильно отстаёт близкий родственник саламандр — речной протей. Геном человека (фиолетовое кольцо) имеет средние размеры; он примерно в 43 раза меньше генома протоптера и в 22 раза больше генома плодовой мушки. Самый узкий диапазон у геномов птиц; геномы амфибий варьируют очень сильно (см. диаграмму).

Геномы насекомых и моллюсков сильно различаются размерами, но в ещё более широком диапазоне варьируют геномы позвоночных (сильнее всего они различаются у костных рыб и амфибий, меньше всего — у рептилий, птиц и млекопитающих). Размеры геномов измеряются числом пар оснований (нуклеотидов), последовательности которых образуют гены. Полный набор генов организма и составляет его геном.

Диапазон размеров генома в различных группах животных



10 мпо

Размеры геномов отдельных животных (изображения колец масштабированы)

Большой протоптер (*Protopterus aethiopicus*): 130 тыс. мпо

Речной протей (*Necturus lewisi*): 118 тыс. мпо

Кобылка бескрылая (*Podisma pedestris*): 16 тыс. мпо

Обыкновенная квакша (*Hyla arborea*): 4760 мпо

Горбатый кит (*Megaptera novaeangliae*): 3628 мпо

Человек (*Homo sapiens*): 3055 мпо

Подвязочная змея (*Thamnophis sirtalis*): 2405 мпо

Странствующий дрозд (*Turdus migratorius*): 1360 мпо

Улитка катушка (*Biomphalaria glabrata*): 930 мпо

Бурый скалозуб (*Takifugu rubripes*): 390 мпо

Плодовая мушка (*Drosophila melanogaster*): 140 мпо

Увеличенная область

10 тыс. мпо

У собак и кошек размеры геномов очень близки к человеческому

Кроме того, у многих из этих животных на ногах отсутствуют пальцы, потому что их конечности никогда не завершают развития. У речного протей задние лапы имеют лишь по четыре пальца (у большинства саламандр их по пять). У хвостатых амфибий, относящихся к семейству амфиумовых, каждая лапа снабжена тремя, двумя или всего одним пальцем. А у представителей семейства сиреновых, обитающих на юго-востоке США, задних конечностей нет вовсе.

Но даже многие наземные виды саламандр, обладающие «взрослым» телом, нередко наделены личиночными признаками (например, не сросшимися костями черепа или обилием хрящевых — не окостеневших — элементов в скелете конечностей). Серия открытий, сделанных в 1988–1997 гг., показала также, что у многих из этих видов амфибий головной мозг своим строением по сути дела напоминает мозг личинки.

Все началось с образования научного тандема в составе Дэвида Уэйка (David Wake), выдающегося знатока саламандр из Калифорнийского университета в Беркли, и Герхарда Рота (Gerhard Roth), бывшего в то время аспирантом Бременского университета. Совместными усилиями эти ученые решили сравнить строение некоторых мозговых структур у нескольких десятков видов лягушек и наземных безлегочных саламандр.

Изучая под микроскопом нервную ткань саламандр, Уэйк и Рот вскоре поняли, что большинство их мозговых структур отличаются более простым строением, чем аналогичные структуры лягушек — близких сородичей саламандр, относящихся к группе (отряду) бесхвостых амфибий. По словам Уэйка, нейроны (нервные клетки) саламандр выглядели «зачаточными»: они были более крупными, более округлыми и менее дифференцированными (специализированными), чем аналогичные клетки лягушек.

Особенно сильно эти различия были выражены в зрительной системе. Зрительные нервы саламандр (нервы, по которым электрические сигналы передаются из глаз в головной мозг) содержали не более 75 тыс. нервных волокон; у лягушек количество волокон в зрительных нервах достигало 470 тыс. У саламандр гораздо меньшее число зрительных нервных волокон были покрыты миелиновыми оболочками, которые позволяют нервным сигналам быстрее достигать мозга. И, наконец, саламандры и лягушки сильно различались строением так называемого тектума (крыши среднего мозга) — мозгового отдела, ответственного за переработку зрительных сигналов. У саламандр нейроны в этой структуре были рассредоточены хаотично (признак, характерный для мозга эмбрионов или личинок), тогда как у лягушек нервные



**Речной протей** компенсирует слабое развитие сердца и легких дыханием с помощью жабр. Хотя клетки этой амфибии забиты «мусорной ДНК», она существует на Земле миллионы лет.

клетки в тектуме образовывали аккуратные слои. Уэйк и Рот показали также, что саламандрам с более крупными геномами обычно присуще более простое строение зрительной системы.

Анализируя полученные данные, Рот был поражен одной любопытной закономерностью: в головном мозге саламандр отсутствовали именно те признаки, что возникают на поздних стадиях развития мозга и животных в целом. Казалось, что мозгу этих существ не хватало времени, чтобы завершить свое созревание. Этот факт приобретает особый смысл в свете недавнего открытия другого ученого, выявившего тесную связь между крупными размерами геномов саламандр и медленными темпами их развития.

Бывший ученик Уэйка Стэнли Сешенс (Stanley Sessions) изучал фантастическую способность саламандр к регенерации (восстановлению) утраченных конечностей. Сешенс, ныне почетный профессор Колледжа Хартвика в штате Нью-Йорк, ампутировал правые задние лапы у представителей 27 видов безлегочных саламандр и определял скорость отрастания у них новых конечностей. Геном этих амфибий варьировал от 13 до 74 млрд пар оснований, то есть был в 4–24 раза больше человеческого. Сешенс обнаружил, что у животных с крупными геномами конечности восстанавливались медленнее. Их незрелым клеткам требовалось больше времени для дифференцировки в специализированные ткани — мышечную или костную.

Работы Уэйка, Рота и Сешенса позволили объяснить, почему у саламандр с одними из самых больших геномов из всех своих сородичей отсутствовали пальцы, задние конечности и даже способность к полному метаморфозу (превращению во взрослых особей). Их огромные геномы стали причиной замедления и прекращения многих процессов развития. Вначале ученые полагали, что это угнетение развития было связано с тем очевидным фактом, что копирование крупных геномов требует больше времени, а потому клетки делятся медленнее. Но в 2018 г. неожиданные открытия в области геномики заставили ученых взглянуть на этот феномен по-новому.

Первым полностью расшифрованным геномом хвостатых амфибий был геном аксолотля — «вечной» (неотенической) личинки мексиканской амбистомы. У этого существа длиной около 30 см имеются короткие ножки, перистые жабры по бокам шеи и прочие личиночные признаки, а его геном состоит «всего» из 32 млрд пар оснований (для сравнения: геном речного протоя насчитывает около 118 млрд этих структур). Изучение аксолотля показало, что транспозоны в его клетках не только разбросаны среди генов; они в изобилии присутствуют также внутри генов, в областях, называемых интронами.

Эта маленькая деталь имеет огромное значение. Когда ген включен, весь он целиком, включая интроны, должен быть скопирован в цепочку РНК. Затем интроны должны быть вырезаны, прежде чем цепочка РНК будет использоваться в качестве матрицы для синтеза белков, определяющих развитие клетки. Интроны аксолотля в 13 раз длиннее человеческих, потому что они забиты транспозонами. Поэтому для образования цепочек РНК требуется гораздо больше времени. Соответственно, инструкциям о том, каким образом должны специализироваться клетки, также нужно более длительное время для реализации своих эффектов — настолько длительное, по словам Сешенса, что аксолотли «так никогда и не взрослеют».

Медленное развитие — лишь один из аспектов деформирующего влияния гигантских геномов на организм. Массивные геномы вызывают еще один серьезный эффект. Ученые случайно заметили этот феномен еще более 150 лет назад, но его важность они осознали лишь в наши дни.

### Сердца, похожие на бумажные пакеты

В начале XIX в. британский анатом и военный хирург Джордж Гулливер (George Gulliver), путешествуя по миру, время от времени предавался любимому занятию. В каждом месте расположения его воинской части он брал кровь у местных видов животных, рассматривал ее образцы под микроскопом и определял содержание в ней эритроцитов (красных кровяных телец). В результате Гулливер изучил кровь мексиканских оленей, американских аллигаторов, индийских питонов, акулы катрана, электрического угря, броненосцев и сотен других животных. Самые крупные клетки ученый обнаружил у трехпалой амфиумы — существа с такими крошечными конечностями, что оно сильнее напоминает змею или угря, чем амфибию. Зато объем эритроцитов у этого животного был в 300 раз больше, чем у человека. Размерами эритроцитов амфиуме немного уступали саламандры и двоякодышащие рыбы.

Сегодня мы знаем, что размер клетки и размер генома взаимообусловлены: чем больше в клетке ДНК, тем она крупнее. Размеры клеток тесно связаны со строением животных. Некоторые саламандры, обладающие крупными клетками, отличаются и внушительными размерами. Так, длина китайской исполинской саламандры достигает 1,8 м, а некоторых видов амфиум — 1,1 м. Длина тела речного протоя составляет около 28 см, что все-таки вдвое больше, чем длина большинства других видов саламандр.

Кроме того, тела животных, образованные большими клетками, нередко отличаются и более простым строением. Представьте, что вам нужно собрать две игрушечные машинки — одну из маленьких деталей конструктора *Lego*, а вторую — из более крупных деталей набора *Duplo*.

Если машинки должны быть одинакового размера, то игрушка, собранная из более масштабных строительных блоков, будет иметь более простой и грубый дизайн. Примерно так в природе создаются и тела саламандр.

Джеймс Хэнкен (James Hanken), ныне работающий в Гарвардском университете, в 1980-х гг. обнаружил классическое подтверждение этому феномену. В то время Хэнкен изучал «кости» (а в действительности — никогда полностью не окостеневающие хрящевые элементы) запястий самых маленьких саламандр планеты. Эти амфибии, относящиеся к роду саламандр-лилипутов (*Thorius*), населяют укромные уголки горных мексиканских лесов. Некоторые виды этих крошечных саламандр настолько малы, что свободно помещаются на ногте пальца руки взрослого человека. Несколько десятков близкородственных видов саламандр-лилипутов в течение многих миллионов лет эволюционировали независимо друг от друга, но запястья всех их видов состоят из одних и тех же восьми «костей». Хэнкен, однако, заметил, что у некоторых видов амфибий-лилипутов отдельные запястные кости срослись. Что еще удивительнее, взаимное расположение костей запястья могло варьировать у животных, относящихся к одному виду. В результате у одних животных одного и того же вида в запястье насчитывалось семь костей, а у других — всего четыре. А у отдельных особей различались даже число и расположение костей в правом и левом запястьях!

Такая вариабельность, по словам самого Хэнкена, была «чем-то исключительным». Ученый предположил, что, поскольку саламандр-лилипутам присущи крохотное тельце и огромные клетки, когда у зародышей этих животных формируются запястья, на образование полноценных костей просто-напросто не хватает клеток.

Предположение Хэнкена о том, что крупноклеточным организмам свойственно упрощенное строение тела, буквально заворовало Рейчел Мюллер и ее аспиранта Майкла Итгена (Michael Itgen). Решив проверить, соответствует ли оно действительности, в 2019 г. эти ученые приступили к реализации амбициозного проекта с целью изучить возможное влияние различий в размерах клеток на структуру сердца. В качестве экспериментальных животных служили девять видов безлегочных саламандр, чей размер генома варьировал от 29 до 67 млрд пар оснований.

Как явствует из названия, у безлегочных саламандр легкие отсутствуют и дышат они через кожу. Их сердце имеет только один желудочек (а не два, как у птиц и млекопитающих). Изучая сердечные желудочки безлегочных саламандр разных видов под микроскопом, Итген был поражен глубокими различиями в их строении. Саламандры с самыми маленькими геномами обладали

желудочками с толстой мышечной стенкой, окружавшей сравнительно небольшую камеру, где собиралась кровь. Чем больше были геномы животных, тем более вместительным становилось внутрижелудочковое пространство и тем более тонкой — окружавшая его мышечная стенка. У видов с самым большим геномом желудочек напоминал полный мешок из тонкой мышечной пленки толщиной всего в одну клетку.

Для Итгена вид такого дряблого тонкостенного мешка стал настоящим потрясением. «Я даже представить себе не мог, как эта штука вообще работает», — вспоминает ученый, который в конце 2021 г. опубликовал совместно с Мюллер результаты своих исследований в журнале *Evolution*.

Истинная природа связи между размером генома и строением сердечных желудочков для Итгена остается пока загадкой. Возможно, желудочкам видов с большими геномами требуется более вместительное внутреннее пространство, чтобы вмещать более крупные клетки крови. Или же, по словам ученого, стенка сердца содержит меньше мышечных волокон потому, что во время развития организма эти клетки не успевают достаточно быстро делиться.

В любом случае, такая «низкокачественная сердечная конструкция» обходится животным недешево. Адам Чикко (Adam Chicco), изучающий физиологию сердца в Университете штата Колорадо, проводит параллели между тонкостенными желудочками этих существ и сердечными желудочками людей с тяжелой сердечной недостаточностью: снижение количества сердечных мышечных клеток, истончение сердечной стенки и ослабление способности к перекачиванию крови.

Будь саламандры людьми, они постоянно находились бы на пороге смерти. «За большие геномы живые существа расплачиваются дорогой ценой», — сказал мне Дэвид Уэйк в 2020 г. И тем не менее саламандры существуют на планете уже более 200 млн лет. «А значит, от таких геномов должна быть какая-то польза», — рассуждает ученый. Поиски этой пользы привели исследователей к поистине еретическим заключениям, едва ли не опровергающим классические основы теории эволюции.

### Глубокие искажения

В 2020 г. мы разговаривали с Уэйком дважды; в апреле 2021 г. ученый скончался. Но к тому времени они со Стэнли Сешенсом уже пришли к пониманию феномена, над которым ломали головы долгие годы: какую выгоду саламандр-двойкодышцам рыбам приносят их громадные геномы? Картина прояснилась в результате проведенного учеными смелого эксперимента.

Анестезировав нескольких зеленоватых тритонов (амфибий из семейства саламандр), Сешенс

и его студент-бакалавр Юрий Мамаев осторожно надрезали и отгибали назад тонкие кости черепа, а затем у каждого животного удаляли почти четверть головного мозга — отдел, ответственный за обоняние. Отрезанные конечности саламандры восстанавливают довольно легко, а как обстоит дело с мозгом? Сешенс решил изучить пределы регенерационных способностей этих амфибий. И, по словам ученого, он не очень удивился, «когда через шесть недель зеленоватые тритоны восстановили и утраченную часть мозга».

Проведенный эксперимент показал, что саламандры способны восстанавливать части тела, которые в природе они обычно не теряют. А этот феномен в корне противоречит фундаментальному эволюционному принципу, гласящему о том, что те или иные способности возникают у животных в ответ на воздействие стрессовых факторов окружающей среды. Сешенс предположил, что, возможно, своей эволюцией регенерация была обязана стрессовым факторам среды лишь отчасти, а гигантский геном усилил эту тенденцию в качестве полезного побочного эффекта.

Сегодня Сешенс считает, что медленное развитие организмов, обусловленное находящимися внутри интронов транспозонами, может привести к «перегрузке» взрослых саламандр незрелыми клетками, которые все еще способны дифференцироваться в новые ткани. «По сути дела, саламандры — ходячие мешки со стволовыми клетками», — говорит ученый. Эта теория, сформулированная Сешенсом совместно с Уэйком, была опубликована в июне 2021 г. вскоре после кончины Уэйка.

Джеремая Смит (Jeremiah Smith), изучающий геном аксолотля в Кентуккийском университете, считает, что идея «вполне правдоподобная». Но ученый предупреждает, что дело может обстоять гораздо сложнее: жизнь располагает множеством способов замедлить развитие организмов, если это сулит им большие выгоды. Впрочем, учитывая огромное изобилие транспозонов в геноме саламандр, вполне логично предположить, что ключевую роль здесь играют именно эти структуры. «Эволюция работает с тем материалом, который имеется в ее распоряжении», — отмечает Смит.

Если теория Уэйка и Сешенса верна, она может иметь самые серьезные последствия. Ученые десятилетиями изучали регенерационные способности саламандр в надежде найти способы восстановления человеческих тканей. Если же для регенерации требуется наличие множества генов с длинными интронами, эта задача сильно осложняется.

На более глубоком уровне теория Уэйка и Сешенса показывает, в какой огромной степени «генетическим паразитам» удалось перепрограммировать саму биологию саламандр. По завершении

развития люди и многие другие долгоживущие виды держат оставшиеся в организме стволовые клетки под строгим контролем, что снижает риск безудержного деления клеток, способного привести к раку. У саламандр стволовые клетки гораздо многочисленнее и подвергаются гораздо меньшим ограничениям.

Теория Уэйка и Сешенса не дает исчерпывающего объяснения тому факту, каким образом саламандры, обладающие столь громадными геномами, умудряются оставаться в живых. Разумеется, способность время от времени восстанавливать утраченные части тела дает саламандрам большие выгоды, но ведь им приходится изо дня в день буквально бороться за существование из-за причудливо деформированных сердца, мозга и тела. Этот парадокс породил дискуссию об удивительных возможностях животных во время разговора, состоявшегося между Мюллер, Итгеном и Хэнкеном в середине 2021 г.

Во время телефонного разговора эти трое ученых обсуждали влияние тонкостенного сердца на выживание саламандр. «Я, пожалуй, буду придерживаться крайней точки зрения, — заявил Хэнкен. — Вполне возможно, что "пустое" сердце вообще не оказывает никакого влияния на качество жизни этих амфибий». Как ни странно, Мюллер и Итген отнесли к этому предположению вполне благосклонно. Саламандры растут и двигаются медленно. Среди всех позвоночных у них самые низкие показатели скорости метаболизма и потребностей в кислороде. У безлегочных саламандр, которых изучают Итген и Мюллер, нет даже легких. Вполне возможно, говорит Итген, что саламандры отлично уживаются с тонкостенными желудочками, потому что «требования к функциональным способностям сердца у этих амфибий крайне низкие».

Действительно, когда Сешенс проводил свои опыты по регенерации мозга, у дюжины зеленоватых тритонов он одновременно ампутировал и почти половину единственного сердечного желудочка. В результате животные теряли много крови и их сердца переставали сокращаться, но все тритоны оставались в живых и через некоторое время образовывали новые желудочки. А это значит, что потребность в сердце у них, вероятно, далеко не такая сильная, как, например, у млекопитающих.

Не очень сильно, похоже, осложняет саламандрам жизнь и их причудливый скелет. Хэнкен считает, что саламандры-лилипуты (род *Thorius*) отлично уживаются со своими «небрежно сконструированными» запястьями, потому что силы, действующие на суставы этих миниатюрных животных, ничтожно малы. Поскольку эти амфибии-крошки никогда не преследуют добычу, им совсем не нужны мощные и точно отлаженные

конечности гепарда. Во время охоты саламандры-лилизипуты незаметно сидят на земле и ждут, когда мимо проползет насекомое.

Герхард Рот добавляет к этому, что если охота саламандр сводится к выжиданию добычи, то они вполне могут довольствоваться и сильно упрощенной зрительной системой. Такая зрительная система, например, свойственна грибоязычным саламандрам (род *Bolitoglossa*), обитающим в Центральной и Южной Америке. Эти существа — обладатели самых больших геномов из всех наземных животных, насчитывающих до 83 млрд пар оснований, что в 24 раза больше человеческого генома. Кроме того, по наблюдениям Рота и Уэйка, этим амфибиям присущ и самый примитивный головной мозг из всех саламандр. Упрощая зрительную систему, грибоязычные саламандры утратили от 50 до 90% зрительных нейронов и в результате неспособны отличить ползущее насекомое даже от катящегося рядом блестящего металлического шарика. Зато язык у этих саламандр — один из самых быстрых среди всех животных планеты: чтобы схватить насекомое, они выбрасывают его изо рта за несколько миллисекунд.

Животным, имеющим столь подвижный язык, подслеповатые глаза и способность часами неподвижно сидеть на одном месте, вполне сгодятся примитивный мозг, «полое» сердце и «некондиционные» кости запястья. «Все эти детали не имеют особого значения, — говорит Мюллер. — И в этом заложен глубокий смысл».

### Жестокая ирония

С тех пор как стало известно, что у саламандр и двоякодышащих рыб количество ДНК в клетках гораздо больше, чем у человека, ученые принялись спорить о том, каким целям может служить эта экстремально-ДНК. Вначале было сделано предположение, что ДНК, помимо ее информационных функций, выступает каркасом, определяющим размеры клеточного ядра. Со временем эта гипотеза была отвергнута.

На самом деле транспозоны представляют собой часть «мусорной ДНК», утверждает генетик Тин Ван (Ting Wang), изучающий транспозоны в Медицинской школе Университета Вашингтона в Сент-Луисе. Но этот «мусор», разбросанный по всему геному, становится субстратом для эволюции. Например, транспозоны, расположенные рядом с геном, могут усилить его активность. В 2021 г. Ван обнаружил транспозон, активирующий некий критический ген в мышинном зародыше; удаление этого транспозона приводит к гибели эмбриона. Кроме того, транспозоны играют также структурирующую роль, разделяя геном на различные функциональные сегменты. «Отделить от нас транспозоны уже нельзя, — говорит Ван. — Они стали нашей неотъемлемой частью».

Но транспозоны способны и на предательство. Когда в 2019 г. команда Вана провела анализ почти 8 тыс. опухолей людей, ученые обнаружили, что в половине случаев транспозоны активировали ключевые онкогены, стимулировавшие взрывной опухолевый рост.

Все это указывает на то, что хотя порой транспозоны и включаются хозяином в состав своих клеток, но какой-либо определенной внутренней цели у них нет. «Далеко не все, что находится в клетке, способствует адаптации», — говорит биолог Райан Грегори (T. Ryan Gregory), изучающий размеры геномов различных организмов в Гуэлфском университете в провинции Онтарио. ДНК существует ради самой себя. Она эволюционирует не только для того, чтобы обеспечить выживание своего хозяина, но и для того, чтобы максимизировать собственное выживание, — а с хозяином будь что будет!

Пока хозяин борется с конкурентами за сохранение своей экологической ниши, не менее драматичная борьба разворачивается и внутри его клеток. Транспозоны конкурируют за заселение геномного ландшафта и стараются избежать уничтожения средствами клеточной защиты. «Мы начинаем воспринимать геном как своего рода экологическое сообщество, а мобильные генетические элементы — как виды живых существ», — говорит Мюллер.

Склонность транспозонов к размножению означает, что с течением времени все геномы имеют тенденцию к увеличению. Подобно разного рода хламу, со временем заполняющему весь гараж, ДНК будет накапливаться в клетке до тех пор, пока не заполнит все доступное пространство. Именно давление естественного отбора, которое наказывает хозяина, когда его геном становится слишком масштабным, и удерживает размеры геномов большинства видов существ в определенных пределах. Размеры генома неслучайны, говорит Грегори. ДНК-нагрузка, которую способен выдержать вид, зависит от темпов его развития, скорости метаболизма и образа жизни.

Птицы с их быстрым метаболизмом и энергозатратным полетом попросту не смогли бы «ужиться» с большой массой ДНК в клетках. Их геномы меньше, чем у большинства млекопитающих, и колеблются от 0,89 до 2,11 млрд пар оснований (это меньше человеческого генома, насчитывающего примерно 3 млрд пар оснований). Среди млекопитающих обладатели 19 из 20 самых маленьких геномов — летучие мыши, сталкивающиеся в своей жизни с такими же проблемами, что и птицы.

Люди в этом отношении находятся где-то в середине животного царства, что, вероятно, обусловлено влиянием нескольких конкурирующих факторов. Развиваемся мы медленно; для достижения зрелости людям требуется почти 20 лет, а это значит, что мы должны обладать внушительной

способностью постоянно носить в теле массу экстра-ДНК. С другой стороны, размеры нашего генома может ограничивать другой критический фактор — мощь человеческого мозга, от которой зависит выживание человеческого рода. Нейробиолог Сюзана Херкулано-Хузел (Suzana Herculano-Houzel) из Университета Вандербильта считает, что люди и другие приматы обязаны своим высоким интеллектом сравнительно небольшому размеру нервных клеток, благодаря чему в мозговой коре может поместиться колоссальное их количество. Если эта теория верна, то крупный геном мог бы заставить людей пожертвовать частью мозговых клеток, а значит, и частью интеллекта.

Лягушки и жабы, близкие родственницы саламандр, нередко обладают относительно большими геномами, насчитывающими до 13,1 млрд пар оснований ДНК. Но украшенная роющая лягушка, чей геном был расшифрован в 2021 г., имеет в геноме лишь 1,06 млрд пар оснований, то есть примерно столько же, сколько колибри. Эта лягушка живет в австралийских пустынях и откладывает икру в лужах, образующихся после редких дождей. Ноги у головастиков этой амфибии должны сформироваться всего за несколько дней — пока не высохла лужа. Накапливать в клетках геномный «мусор» эти существа просто не могут себе позволить. Небольшие геномы нередко встречаются и среди растений — например, у быстро расселяющихся по пустырям сорняков (чертополоха, одуванчика и т. д.), которые вытесняют отсюда медленно растущих конкурентов с более крупными геномами.

Скорее всего, «раздутый» геном сформировался у саламандр постепенно. По мнению Грегори и Мюллер, 200 млн лет назад предок всех саламандр, вероятно, вел неспешный образ жизни, сопровождавшийся низким расходом энергии и медленным развитием. А потому постепенное накопление в его геноме транспозонов не причинило ему особого вреда. По мере того как геномы саламандр расширялись, они заставляли своих обладателей осваивать экологические ниши, где наиболее подходящим оказался медлительный и энергоэкономный образ жизни.

В статье, опубликованной в 2020 г., Грегори высказывает предположение, что этот процесс в конце концов достиг некоего переломного момента: из простых обитателей геномного ландшафта транспозоны превратились в полноценных экосистемных инженеров. Когда транспозон встраивает свою новую копию в молекулу ДНК, всегда существует риск, что он нарушит работу гена и нанесет вред хозяину. А это плохо для самого транспозона, потому что его выживание зависит от выживания хозяина. Так, вновь встроенный транспозон не будет передан следующему поколению саламандр, если по его вине животное-хозяин станет стерильным. Но по мере размножения транспозонов само

их присутствие обеспечивало больше мест в геноме, куда могли бы встраиваться новые транспозоны, не причиняя вреда генам. «Формируется своего рода обратная связь, — говорит Грегори. — Чем больше в клетке становится транспозонов, тем больше появляется безопасных участков для их встраивания».

Вот так и получилось, что в конечном итоге в геноме северокаролинского речного протей оказалось 118 млрд пар оснований ДНК, а у его ближайшего сородича, карликового протей (*Necturus punctatus*), также обитающего в реках юго-востока США, — 117 млрд пар оснований.

Глядя на речного протей, невольно испытываешь чувство легкой жалости. Медленное развитие лишает его способности к метаморфозу, а в зрелом возрасте — по злой иронии судьбы! — даже способности к восстановлению конечностей. Не имея возможности совершать далекие путешествия по суше, речной протей ведет изолированное существование в двух небольших речных системах Северной Каролины. Развитие сельского хозяйства и промышленности привело к ухудшению качества речной воды. В июне 2021 г. правительство США включило речного протей, популяция которого сокращается, в список видов, находящихся под угрозой исчезновения. Хотя саламандры существуют на Земле уже более 200 млн лет, в голову невольно приходит мысль, что именно гигантский геном подталкивает речного протей и некоторых его других сородичей-саламандр к вымиранию.

Стэнли Сешенс, однако, в этом совсем не уверен. Существа с «раздутыми» геномами не раз демонстрировали всему миру, что, когда дело доходит до выживания «наиболее приспособленных», сила и проворство далеко не всегда играют определяющую роль. «Геномные паразиты» замедлили развитие протей, увеличили объем его клеток и деформировали анатомию. Все это толкнуло животных на необычный путь эволюционного развития, где приспособленность определяется совсем не сильным сердцем и сложно устроенным головным мозгом. И тем не менее каким-то неведомым образом эти существа умудряются оставаться в живых, даже когда свирепые пожары, наводнения и падающие астероиды полностью истребляют других, казалось бы, гораздо лучше приспособленных животных. «Саламандры — настоящие специалисты по выживанию», — подытоживает Сешенс. ■

**Перевод: А.В. Щеглов**

#### **ИЗ НАШИХ АРХИВОВ**

■ Эриксон Д. Разрезание генома // ВМН, № 6, 1992.