

ПАРАДОКСЫ ЭВОЛЮЦИИ



Как наличие ресурсов
и отсутствие внешних угроз
приводит к самоуничтожению вида
и что мы можем с этим сделать

АЛЕКСЕЙ МАКАРУШИН

врач-ревматолог, микробиолог и иммунолог

Интеллектуальный научпоп. Медицина не для всех

Алексей Макарушин

**Парадоксы эволюции. Как
наличие ресурсов и отсутствие
внешних угроз приводит к
самоуничтожению вида и что
мы можем с этим сделать**

«ЭКСМО»

2021

УДК 575
ББК 28.04

Макарушин А. А.

Парадоксы эволюции. Как наличие ресурсов и отсутствие внешних угроз приводит к самоуничтожению вида и что мы можем с этим сделать / А. А. Макарушин — «Эксмо», 2021 — (Интеллектуальный научпоп. Медицина не для всех)

ISBN 978-5-04-172799-4

Митохондрии – это маленькие хранилища клеточной индивидуальности. Именно они во многом определяют, как мы будем жить: ярко и быстро или скучно, но долго. Но митохондрии – лишь один из возможных ключевых элементов эволюции. Для успешного развития биологическим объектам необходимы заложенный в них механизм самоликвидации (чем-то схожий с японским ритуальным самоубийством – сеппуку), постоянный контакт с паразитами и наличие несовершенств. А это всё противоречит целям здоровья отдельного организма. В этом и заключается главный парадокс эволюции: чтобы выжить, нам нужны постоянные препятствия и... жертвы. В формате PDF A4 сохранен издательский макет.

УДК 575
ББК 28.04

ISBN 978-5-04-172799-4

© Макарушин А. А., 2021
© Эксмо, 2021

Содержание

От автора	7
Избранные места из переписки с динозавром	8
Глава I. Хитроумные, многоопытные, рукокрылые	9
Эпидемия	9
Почему летучие мыши?	11
Чем интересна эволюция летучих мышей?	13
Что особенного есть в рукокрылых?	15
Аутофагия – ключ к разгадке?	17
Многоопытные и хитроумные	18
Библиографический список	20
Глава II. Минеральные ячейки в нуклеиновой обложке: в начале была энергия	22
Митохондрии. Первый шаг к разгадке	22
К горячим источникам	23
Если к горячим источникам добавить цикличность	25
Строительные элементы доклеточных структур	30
Такие структуры возможны?	33
Жизнь бактерий в архейном замке	36
Когда они ломаются	38
Непреклонная воля	40
Модуляторы иммунитета и опухолевого роста	42
Библиографический список	43
Глава III. Энтропийные пули из будущего	46
Квантовый взгляд	46
Энтропия, термодинамика и «разумность» жизни	48
Квантовый контроль митохондрий	51
Естественный отбор и квантовые явления	52
Митохондрии и старение	54
Возможная квантовая механика эволюции	56
Библиографический список	59
Глава IV. Неважно, что ты говоришь. Важно – как	63
Физическая нагрузка как горметический стресс	63
От физической нагрузки к управлению иммунитетом	65
Вестники перемен	67
Физическая нагрузка как умственный труд	70
Почему так трудно похудеть на беговой дорожке?	72
Толкаем гири, но не забываем про соседей	76
Библиографический список	78
Глава V. Цель – все и ничто	81
Энтропия к месту и не очень	81
Термодинамика и информация	83
Теория семантической информации	85
Квантовая теория информации	87
Где возникают смыслы и цели? Гипотеза безмасштабной когнитивности	89

От самогенерации цели к эгоистичности и индивидуальности элементов	92
Информационная теория индивидуальности	95
Конец ознакомительного фрагмента.	96

Алексей Макарушин
Парадоксы эволюции. Как наличие
ресурсов и отсутствие внешних угроз
приводит к самоуничтожению вида
и что мы можем с ЭТИМ сделать

© Макарушин А.А., текст, 2021

© Ефимов А.С., иллюстрации, 2022

© ООО «Издательство «Эксмо», 2022

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 однокашниками по мединституту (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 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 название, который интересуется естественными науками и предполагает их связь со здоровьем (иначе с чего бы вас заинтересовали поставленные рядом слова «здоровье», исковерканные «эволюция» или «контрреволюция» и «динозавр»?). Ее можно даже считать авантюрной попыткой логически связать многочисленные современные теории эволюции и здоровья (в первую очередь человека). 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 считываемые 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 Нзереборе) 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 неумелых руках кусочек мяса может огрызнуться и даже укусить. Похоже, Эмилю 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, испытывав 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 проти-

возэпидемические 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 лолибело, 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 продолжительности 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 ритительно отличается от нетеропливого 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-Йокогама и Джакарта). Даже сравнительно мелкие колонии лолибело – 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 бюрократического 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 могилах 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 самоизоляцию, 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 филловирусы, 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 носительства 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:

- Малые размеры; они позволяют легко находить убежище и обеспечивают меньшую потребность в энергии¹;
- Скрытый 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, 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).

¹ 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.

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. Количество 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 разрегулированных окислительным стрессом митохондрий. Аутофагия может выполнять как функцию «очистки» 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 «очистки» всего организма путем аутофагии, которая все-таки сама по себе отчетливо внутриклеточные 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 выкашивает 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 изошренных 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 подводку 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., Glaizot 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., Drosten 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

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

Митохондрии. Первый шаг к разгадке

Без 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 жизни² 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.

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

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 взглянуть, 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 мало заметные за городской застройкой развалины второй каменной башни. Это останки «парных» крепостей легендарных братьев Петре и Гогиа Авалишвили – феодалов с явными разбойничьими наклонностями, постоянно враждовавших друг с другом, но изредка и замирявшихся. Крепость Петре – Петрес-цихе – была главной, но только вместе со второй – Гогкас-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 была 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 невероятно 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 Рассел 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 взаимодействия 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 энтропии³. Обобщая, можно сказать, что наличие большого количества легкодоступной энергии соответствует низкоэнтропийному состоянию системы, и, напротив, дефицит легкодоступной энергии – высокоэнтропийному.

³ 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 Боржоми мы видим, что такие источники вполне могут быть наземными; более того, в историческом плане они могут быть наземно-приморскими: та же местность Боржоми 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 pH среды, а в части микрочаеек с меньшей проницаемостью pH более стабильно, но меняется их окружение. Возможная «сухая» фаза способствует дополнительной концентрации органических молекул на первичных минеральных мембранах, дополнительно к феноменам термофореза и компартментализации (то есть концентрирования в пограничных сегментах за счет тепловых градиентов и тепловых конвекционных потоков во множестве полупроницаемых разграничений). В принципе, как показано исследовательской группой под руководством Джулиана Тэннера и Андерсона Шума из Университета Гонконга на примере термодинамики «высыхающих капель», компартментализации 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 «выталкивает» 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 (компартментализация). 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).

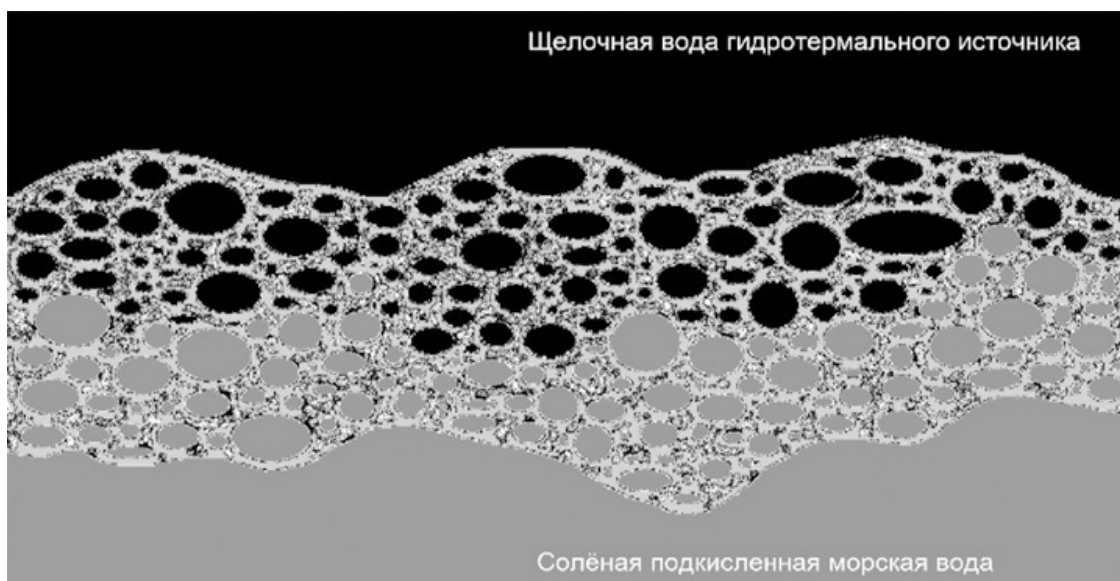


Рис. 2. Микропористые ячейки, проводящие щелочную воду гидротермального источника, частично заполнены также подкисленной соленой морской водой

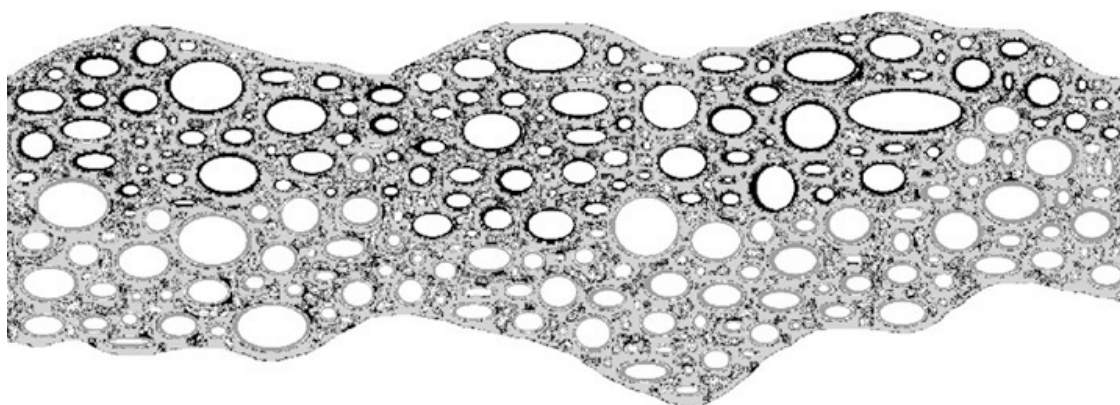


Рис. 3. Сухая фаза: минеральные и органические осадки из щелочной воды источников и соленой морской воды оставили отложения на стенках микроячеек (отмечены черным и серым цветом соответственно)

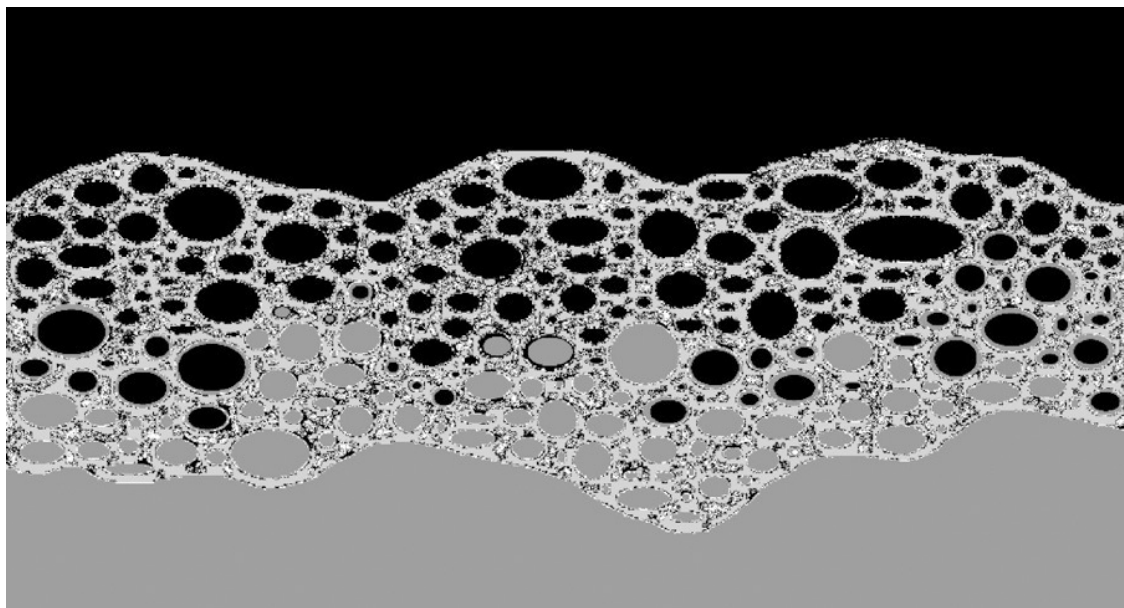


Рис. 4. Повторное заполнение во влажную фазу: граница раздела фаз проходит по новой линии, в результате чего часть ячеек с щелочными отложениями на стенках заполняется кислой средой и наоборот

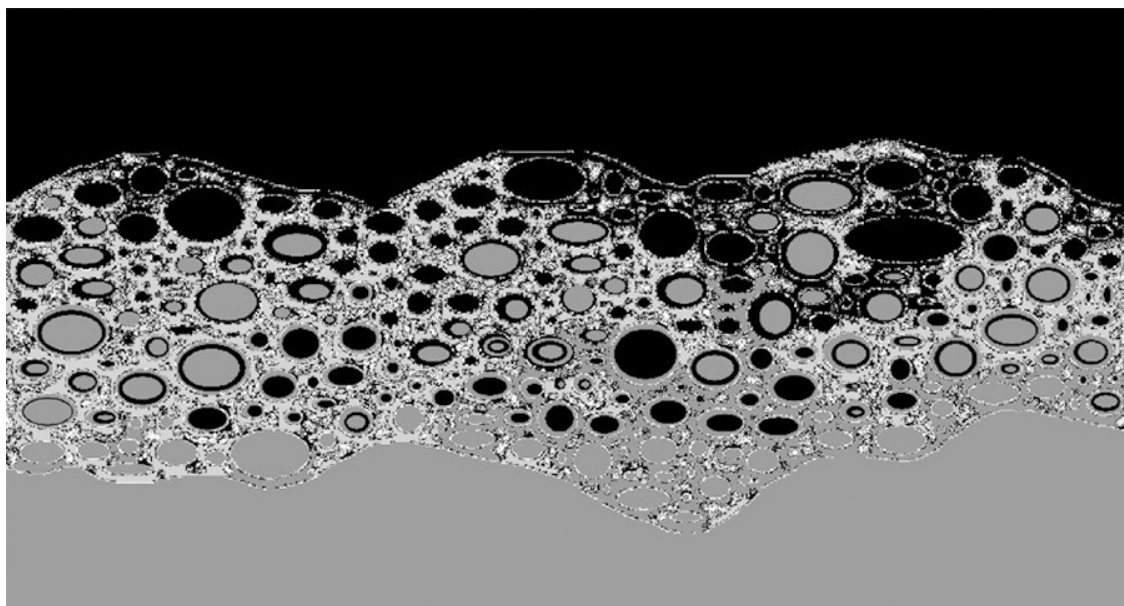


Рис. 5. После нескольких циклов смены сухих и влажных фаз часть ячеек оказывается заполненными разнородными слоями, с возможным формированием биоэлектрического «вольтового столба» – аккумулятора энергии, а сами ячейки окружены ячейками с содержимым существенно иного pH

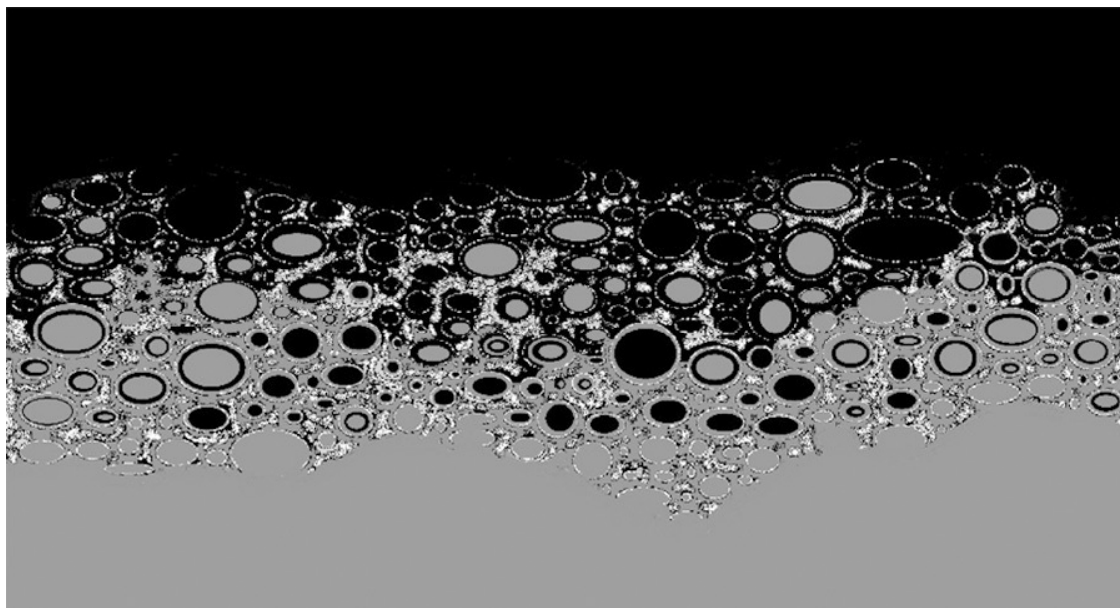


Рис. 6. Мембраны «научились» энергетически самоподдерживаться и самовосстанавливаться, возможно, с помощью структурных нуклеиновых кислот и рибозимов. Минеральная составляющая полупроницаемых мембран может впоследствии «вымываться», оставляя ассоциированные с новыми органическими оболочками каталитические 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 электрический 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 многослойных 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 кирпичей 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 (*Rothemund P. W. K.*, 2006), способностью проводить ток (в том числе фотохимического происхождения), что может быть весьма суще-

ственным 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).

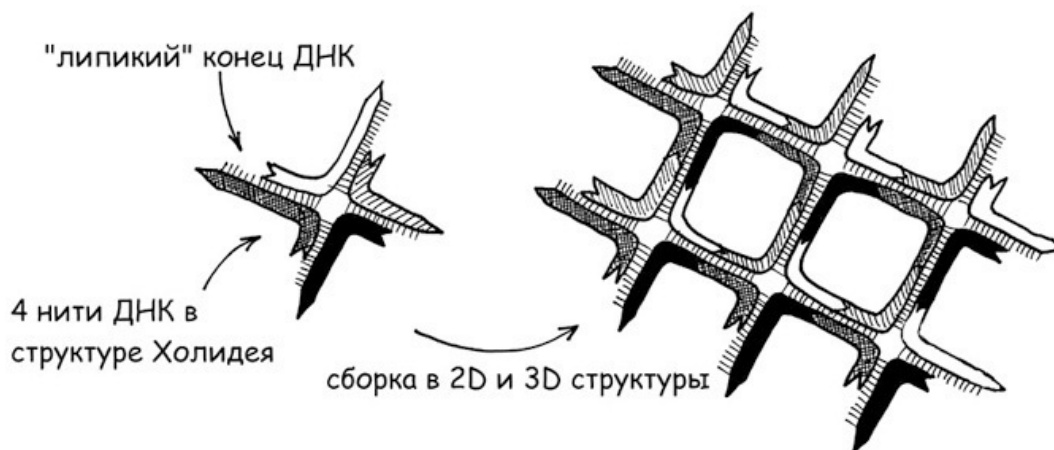


Рис. 7. Структуры Холлидея и их искусственные производные

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 (Murayama K. et al., 2021) предложены близкие к ДНК достаточно стабильные ксенонуклеиновые кислоты (КНК), в частности на основе L-треонинола (L-αТНК) – 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 не кодирующими 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»).

Таблица 1. 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 pH
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 археи 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 сожительство

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 гидротермальных 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 дожившихся 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 живой «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 кислорода (АФК), и, соответственно, итогом 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 митохондрии 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 млекопитающего соблаговолит 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, ребятки, 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).

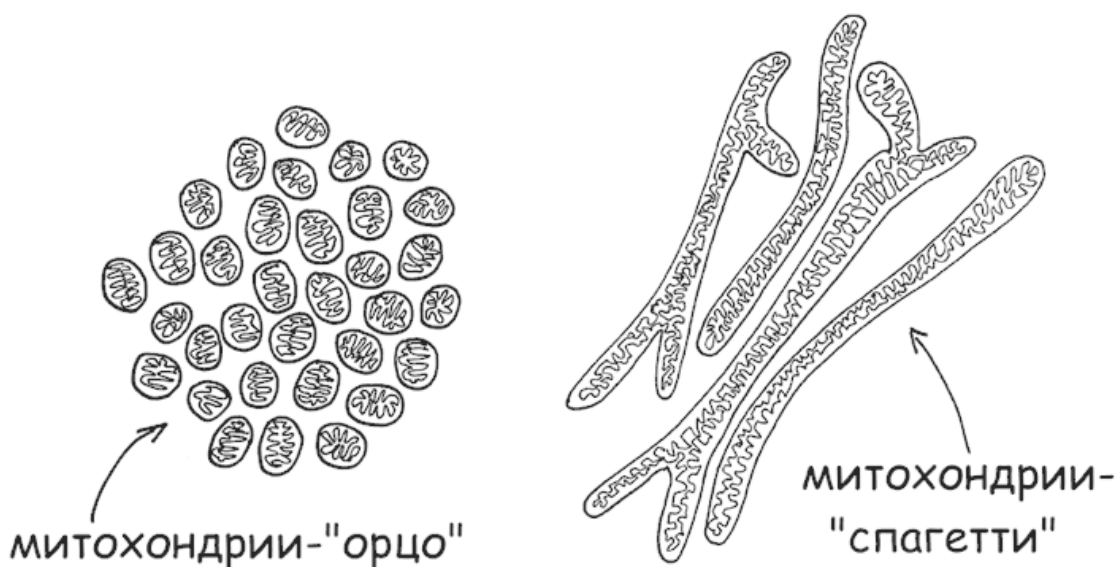


Рис. 8. Митохондрии в форме орзо и спагетти

Ирмакулада 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 непрестанно 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 STAT 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 ацетилируется 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 гиперметиляцию 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. Рассмотрению 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, итаконная (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 (α -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 α -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, митохондрий 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 8th, 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. Rothemund 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). Nonenzymatic 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). Fumarate 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-Mallafre 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

Алистер Нанн, Джефри Гай и Джимми Белл в своем всеобъемлющем анализе эволюционной функции митохондрий «заквантовали» 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 полуоткрытая 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 определяются 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 обязанности 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 Pregmolato 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 переоxygenенной 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 митохондриона. 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 наличествующей 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 (Tamulis 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 H. 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, предназначенные 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 митохондрий 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 ракового⁴ 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 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 вступившие 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 (*Tapia 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.

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

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 высокоупорядоченного 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 спутанность 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; Lapiente-Brun E. et al., 2013; Melo A. N. P. And Teixeira M., 2016).

(5) В живых системах обнаружен феномен квантового биения, 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; McGlinn 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; Sumthammer 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 гомеостатическим. 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 митохондрион 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. Schrodinger 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. Fassioli 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., Strampaad 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.
33. Trixler F. (2013). Quantum tunnelling to the origin and evolution of life. *Curr. Org. Chem.* 17, 1758–1770.
34. Vattay G., Salahub D., Csabai I., Nassimi A. and Kaufmann S. A. (2015). Quantum criticality at the origin of life. *J. Phys. Conf. Ser.* 626, 012023.
35. Zhang Y., Gennady P. B. and Kais S. (2015). The radical pair mechanism and the avian chemical compass: quantum coherence and entanglement. *Int. J. Quantum Chem.* 115, 1327–1341.
36. Gane S., Georganakis D., Maniati K., Vamvakias M., Ragoussis N., Skoulakis E. M. and Turin L. (2013). Molecular vibration-sensing component in human olfaction. *PloS One* 8, e55780.
37. Vattay G., Kauffman S. and Niiranen S. (2014). Quantum biology on the edge of quantum chaos. *PloS One* 9, e8901.
38. Aon M. A., Cortassa S. and O'Rourke B. (2008). Mitochondrial oscillations in physiology and pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 641, 98–117.
39. Cortassa S., O'Rourke B. and Aon M. A. (2014). Redox-optimized ROSbalance and the relationship between mitochondrial respiration and ROS. *Biochim. Biophys. Acta.* 1837, 287–295.
40. Allen J. F. (2015). Why chloroplasts and mitochondria retain their own genomes and genetic systems: colocation for redox regulation of gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 112, 10231–10238.
41. Mailloux R. J. and Harper, M.E. (2011). Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production. *Free Radic. Biol. Med.* 51, 1106–111.
42. Moradi N., Scholkmann F. and Salari V. (2015) A study of quantum mechanical probabilities in the classical Hodgkin – Huxley model. *J. Integr. Neurosci.* 14, 1–17.
43. Summhammer J., Salari V. and Bernroide, G. (2012). A quantum-mechanical description of ion motion within the confining potentials of voltage-gated ion channels. *J. Integr. Neurosci.* 11, 123–135.
44. Skulachev V. P. (2001). Mitochondrial filaments and clusters as intracellular power-transmitting cables. *Trends Biochem. Sci.* 26, 23–29.
45. Wai T. and Langer T. (2016). Mitochondrial dynamics and metabolic regulation. *Trends Endocrinol. Metab.* 27, 105–117.

46. Tamulis A. and Grigalavicius M. (2011). The emergence and evolution of life in a «fatty acid world» based on quantum mechanics. *Orig. Life Evol. Biosph.* 41, 51–71.
47. McGlynn S. E., Chadwick G. L., Kempes C. P. and Orphan V. J. (2015). Single cell activity reveals direct electron transfer in methanotrophic consortia. *Nature* 526, 531–535.
48. Pfeffer C., Larsen S., Song J., Dong M., Besenbacher F., Meyer, R. L., Kjeldsen, K. U., Schreiber L., Gorby Y. A., El-Naggar M. Y. et al. (2012). Filamentous bacteria transport electrons over centimeter distances. *Nature* 491, 218–221.
49. Wegener G., Krukenberg V., Riedel D., Tegetmeyer H. E. and Boetius A. (2015). Intercellular wiring enables electron transfer between methanotrophic archaea and bacteria. *Nature* 526, 587–590.
50. Dudkina N. V., Folea I. M. and Boekema E. J. (2015). Towards structural and functional characterization of photosynthetic and mitochondrial super complexes. *Micron* 72, 39–51.
51. Lapuente-Brun E., Moreno-Loshuertos R., Acin-Perez R., Latorre-Pellicer A., Colas C., Balsa E., Perales-Clemente E., Quiros P. M., Calvo E., Rodriguez-Hernandez M.A. et al. (2013). Super complex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. *Science* 340, 1567–1570.
52. Melo A. N. P. and Teixeira, M. (2016). Supramolecular organization of bacterial aerobic respiratory chains: from cells and back. *Biochim. Biophys. Acta* 1857, 190–197.
53. Le Bourg E. (2012). Forecasting continuously increasing life expectancy: what implications? *Ageing Res. Rev.* 11, 325–328.
54. Robertson H. T. and Allison D. B. (2012). A novel generalized normal distribution for human longevity and other negatively skewed data. *PloS One* 7, e37025.
55. Weon B. M. (2015). A solution to debates over the behavior of mortality at old ages. *Biogerontology* 16, 375–381.
56. Kaeberlein M., Rabinovitch P. S. and Martin G. M. (2015). Healthy aging: the ultimate preventative medicine. *Science* 350, 1191–1193.
57. Lane, N. (2003). A unifying view of ageing and disease: the double-agent theory. *J. Theor. Biol.* 225, 531–540.
58. Salminen A., Huuskonen J., Ojala J., Kauppinen A., Kaarniranta K. and Suuronen T. (2008). Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res. Rev.* 7, 83–105.
59. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E. and De Benedictis G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 908, 244–254.
60. Speakman J. R. and Mitchell S. E. (2011). Caloric restriction. *Mol. Aspects Med.* 32, 159–221.
61. Adler M. I. and Bonduriansky R. (2014). Why do the well-fed appear to die young? A new evolutionary hypothesis for the effect of dietary restriction on lifespan. *Bioessays* 36, 439–450.
62. Baker D. J., Childs B. G., Durik M., Wijers M. E., Sieben C. J., Zhong J., Saltness R. A., Jeganathan K. B., Verzosa G. C., Pezeshki A. et al. (2016). Naturally occurring p16 (Ink4a) – positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 530, 184–189.
63. Lowe D., Horvath S. and Raj K. (2016) Epigenetic clock analyses of cellular senescence and ageing. *Oncotarget* 7, 8524–8531.
64. De Magalhaes J.P. (2012). Programmatic features of aging originating in development: aging mechanisms beyond molecular damage? *FASEB J.* 26, 4821–4826.
65. Wallace D. C. and Fan W. (2010). Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion* 10, 12–31.

66. Salminen A., Kaarniranta K., Hiltunen M. and Kauppinen A. (2014). Krebs cycle dysfunction shapes epigenetic landscape of chromatin: novel insights into mitochondrial regulation of aging process. *Cell. Signal.* 26, 1598–1603.
67. Lopez-Otin C., Galluzzi L., Freije J. M. P., Madeo F., Kroemer G. (2013). Metabolic Control of Longevity. *Cell*, Vol. 166: 4, 802–821.
68. Fedintsev A., Moskalev A. (2020). Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules. – A missing hallmark of aging, *Ageing Research Reviews*, Vol. 62, 101097.
69. Kuilman T., Michaloglou C., Mooi W. J., Peepers D. S. (2010). The essence of senescence. *Genes Dev* 24, 2463–2479.
70. Saitou M., Lizardo D. Y., Taskent R. O., Millner A., Gokcumen O., Atilla-Gokcumen G. E. (2018). An evolutionary transcriptomics approach links CD36 to membrane remodeling in replicative senescence. *Mol Omics*. 6; 14 (4): 237–246.
71. Campisi J. (2001). Cellular senescence as a tumor suppressor mechanism. *Trends Cell Biol.* 11, S27–S31.
72. Munoz-Espin D., Canamero M., Maraver A., Gomez-Lopez G., Contreras J., Murillo-Cuesta S., Rodriguez-Baeza A., Varela-Nieto I., Ruberte J., Collado M., Serrano M. (2013). Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*. 155, 1104–1118.
73. Demaria M., Ohtani N., Youssef S. A., Rodier F., Toussaint W., Mitchell J. R., Laberge R. M., Vijg J., Van Steeg H., Dolle M. E., Hoeijmakers J. H., de Bruin A., Hara E., Campisi J. (2014). An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 31, 722–733.
74. West A. P., Shadel G. S. and Ghosh S. (2011). Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 389–402.
75. Barja G. (2013). Updating the mitochondrial free radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts. *Antioxid. Redox Signal.* 19, 1420–1445.
76. Tower J. (2015). Mitochondrial maintenance failure in aging and role of sexual dimorphism. *Arch. Biochem. Biophys.* 576, 17–31.
77. Li M., Schroder R., Ni S., Madea B. and Stonekin, M. (2015). Extensive tissue-related and allele-related mtDNA heteroplasmysuggests positive selection for somatic mutations. *Proc. Natl. Acad.Sci. U.S.A.* 112, 2491–2496.
78. Tapia P. C. (2006). Sub lethal mitochondrial stress with an attendant stoichiometric augmentation of reactive oxygen species mayprecipitate many of the beneficial alterations in cellular physiology produced by caloric restriction, intermittent fasting, exercise and dietary phytonutrients: «Mitohormesis» for health and vitality. *Med. Hypotheses*. 66, 832–843.
79. Allocati N., Masulli M., Di Ilio C. and De Laurenzi V. (2015). Die for the community: an overview of programmed cell death in bacteria. *Cell. Death. Dis.* 6, e 1609.
80. Marraffini L. A. (2015). CRISPR-Cas immunity in prokaryotes. *Nature*. 526, 55–61.
81. Heussler G. E., Cady K. C., Koeppen K., Bhuju S., Stanton B. A. and O'Toole G. A. (2015). Clustered regularly interspaced short palindromic repeat-dependent, biofilm-specific death of *Pseudomonas aeruginosa* mediated by increased expression of phage-related genes. *Microbiol.*, e 00129–00115.

Глава IV. Неважно, что ты говоришь. Важно – как

Два капрала (потом один) ползут по линии фронта, сначала весь день, потом всю ночь, чтобы рассказать там одному полковнику что-то важное. Но все равно сначала не поверили, а потом полковник вдруг сам догадался.

Из обсуждения фильма «1917» Сэма Мендеса, 2019

Физическая нагрузка как горметический стресс

Безусловно, физические упражнения, спорт в широком смысле – лучший вид горметического стресса, которому человек себя подвергает добровольно (азартные игры порицаются большей частью современных обществ, финансово в среднем более затратны и не несут, как правило, значительной физической нагрузки, роль которой для поддержания здоровья сложно преувеличить). Не менее чем последние три сотни лет занятия спортом положительным образом, но чисто эмпирически, если не интуитивно, увязывались с состоянием здоровья и профилактикой заболеваний, особенно возрастных или вызванных «нездоровым» образом жизни. Но только в последние десятилетия эта связь получила обоснование на биохимическом и даже биофизическом и термодинамическом уровнях. Любопытно заметить, что возникновение массового спорта и физкультуры во временном интервале можно также увязать с возникновением и массовым распространением физически низкоинтенсивного труда. До того полноценное выполнение даже высших феодальных управленческих функций сопровождалось достаточно интенсивной физической нагрузкой, как минимум в форме верховой езды.

В самом общем виде реакция организма на физические упражнения может, разумеется, описываться в терминах общего адаптивного синдрома по Гансу Селье (*Hans Selye*, 1956), однако некоторые важные физиологические детали делают реакцию на упражнения особенной. Так, важным аспектом является быстрое развитие своеобразной мышечной усталости, отражающей развитие адаптационных реакций организма, которую не вполне можно сопоставить классической стрессовой фазе истощения.

Как пишет Жолт Радак (*Zsolt Radak et al.*, 2007), «без усталости не будет адаптации». Соответственно, диапазон положительной горметической реакции в ответ на физическую нагрузку ограничивается, с одной стороны, «недозагрузкой» без усталости, с другой – «перетренированностью» с дальнейшей физиологической, гормональной и иммунной дисрегулированностью.

Но даже на «горметическом» интервале зависимость положительных эффектов от нагрузки не линейная, с резким обрывом на «перетренированности», а колоколообразная. Несоответствующая физической подготовке мышечная нагрузка ведет к структурным нарушениям саркомеров (базовых сократительных единиц мышечной ткани), распаду десмина, отвечающего за механическую связь митохондрий и саркомеров, и мышечной филаментной сети, поддерживающей форму клетки. Но самое главное, что подобная перегрузка с развитием повреждения мышечных клеток вызывает местную воспалительную реакцию, сопровождаемую увеличенным связыванием с ДНК так называемого нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B) – одного из самых универсальных факторов транскрипции, контролирующего экспрессию огромного числа генов, связанных с формированием иммунного ответа, апоптозом и клеточным делением. Кроме того, активируются протеазы (белок-расщепляющие ферменты), образу-

ющие гигантский протеасомный комплекс, что ускоряет деградацию поврежденных мышечных белков (Malm *et al.*, 2004; Peake *et al.*, 2006; Goto and Radak, 2005). Если адаптивные микроповреждения вызывают процесс репарации с несколько избыточным «перевосстановлением» саркомер, то в будущем аналогичная нагрузка не будет вызывать чрезмерной мышечной усталости, снижения максимальной силы и воспаления в отличие от более расширенных повреждений. Есть представление, что процесс мышечной гипертрофии начинается с уровня физической нагрузки, соответствующей приблизительно 60 % от максимальной (по VO_2max), но не превышающей по длительности 60 минут (совокупность этих порогов в плане иммунологических эффектов можно считать разделяющей нагрузки умеренной интенсивности от нагрузок высокой интенсивности (Nieman D. C. and Wentz L. M., 2019)). Если этот уровень не достигается, не происходит выработки анаболических гормонов, тестостерона и IGF-1, важнейшего фактора начала интенсивного белкового синтеза. Приближение или достижение уровня максимального потребления кислорода переводит выработку энергии из аэробного в анаэробный режим гликолиза, когда происходит накопление молочной кислоты (лактата) и протонов, которые более не потребляются в перегруженной ЭЦП. В этом случае развитие мышечной усталости сопровождается неприятными ощущениями вплоть до болевых, снижающих мышечную производительность.

В то же время излишний механический стресс при чрезмерной нагрузке может быть опасен и для структуры мышечной ткани: массивное разрушение саркомеров, надрывы соединительнотканых волокон вызывают явления апоптоза и некроза и не позволяют реализоваться восстановительному мышечному росту или приросту физиологической функции.

Важнейшим исходным пунктом положительных физиологических трансформаций при физической нагрузке служит стремительное возрастание митохондриального энергетического метаболизма, что активизирует выработку митохондриальных белков, закодированных в ядре. В качестве фронтовых посыльных в тыловые войсковые объединения с депешей о необходимости подкреплений и огневой поддержки направляются нерядовые молекулы с длинным даже в сокращенной форме названием «альфа-1-коактиватор гамма-рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором» (*peroxisome-proliferator-activated receptor γ co-activator-1 α*), или сокращенно PPAR $\gamma\text{CA-1}\alpha$, или еще более сокращенно PGC-1 α . Но необходимое подкрепление в виде новых мышечных волокон, как обычно, запаздывает, функция митохондрий тем временем разрегулируется, эффективность ЭЦП на фоне возрастающей потребности в энергии АТФ падает, а количество «огнеопасных» молекул АФК и АФА (активных форм азота) нарастает. Собственно, первые яркие всполохи избыточных АФК и АФА, как сигнальные ракеты из митохондрий, и отправляют в путь посыльных PGC-1 α и NF-kB. Применение в этот момент антиоксидантов может, как дождь, тушить эти сигнальные ракеты и гасить эффекты адаптации. Обобщенные сводные данные о таком феномене не дают пока однозначного ответа, насколько антиоксиданты могут оказаться вредны в подобных ситуациях (Radek Z. *et al.*, 2017). Но эффекты адаптации не ограничиваются локальными пределами вовлеченных мышц, как может показаться, и начиная с самых небольших по интенсивности тренировок в адаптационные процессы вовлекается уже весь организм.

От физической нагрузки к управлению иммунитетом

Первые данные о выработке нагруженными мышцами иммуноактивных веществ, так называемых цитокинов (а в отношении мышц чаще в последнее время называемых миокинами), относятся еще к 1991 году (*Northoff H. and Berg A.*, 1991), хотя первые сообщения о влиянии физической нагрузки на функции иммунитета появились еще в начале XX века: например, американский врач Ральф Клинтон Ларраби заметил еще в 1902 году при исследовании бегунов бостонского марафона, что изменения лейкоцитарной формулы у марафонцев напоминают таковые при воспалении. Но до начала 90-х годов прошлого века изменения иммунной системы при физической нагрузке исследовались преимущественно в отношении спорта высоких достижений, где усматривалась взаимосвязь с преходящей дисфункцией иммунной системы и увеличением подверженности высококвалифицированных спортсменов воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей. Можно повториться, что положительное влияние массового спорта и физкультуры на здоровье практически всегда рассматривалось как само собой разумеющееся в общем контексте «здорового образа жизни».

Обнаружение в начале 90-х секретиции цитокинов мышечными клетками выглядело крайне необычно: даже само принятое в то время название цитокинов, сохранившееся до сих пор в номенклатуре этих молекул – интерлейкины (*interleukins, IL*), отсылало к типичным клеткам иммунной системы – белым кровяным тельцам, лейкоцитам. Первой была подтверждена выработка и секреция мышцами в кровоток интерлейкина-6 (IL-6). Сам интерлейкин-6 был идентифицирован и обозначен как универсальная молекула реакции организма на повреждение в 1989 году, когда Тадамицу Кисимото показал, что ранее известные различные провоспалительные факторы разных типов клеток суть одно и то же, одинаково активируемое упомянутым ранее нуклеарным фактором каппа (NF-kB).

Но быстро выяснилось, что действие IL-6 в рамках реакции мышечной ткани, напротив, преимущественно противовоспалительное. Более того, при физической нагрузке содержание IL-6 и в крови повышается в десятки раз, но это ведет скорее к положительным эффектам на организм, в отличие, скажем, от пресловутого цитокинового шторма, например при коронавирусной пневмонии. В этом крайне неблагоприятном случае течения COVID-19 тот же самый IL-6 становится главным сигнальным маяком для флота собственных клеток-разрушителей, поднимающих в ответ на него черный флаг восстания против всего организма. Последнее подтверждает зависимость эффектов большинства биологически активных молекул от контекста их применения: состояния ткани и совокупности всех поступающих сигналов (**БОН: глава XII**). Впоследствии были выявлены и другие интерлейкины, с разной степенью интенсивности вырабатываемые мышечной тканью при физической нагрузке, как, в частности, считавшиеся ранее провоспалительными (например, IL-8, IL-18, G-CSF, MCP-1), так и противовоспалительными (IL-10, IL-1ra (антагонист рецептора IL-1)), или вообще совершенно новые (иризин). Как оказалось, физиологические эффекты этих веществ – интерлейкинов из мышц, миокинов – столь велики, что мышцы стали иногда называть новым эндокринным органом. В отсутствие других подтверждающих маркеров опасности общий сигнал этих молекул воспринимается большинством органов и тканей организма как приказ приступить к «прекращению огня» и «успокоиться». Причем приказ воспринимается в том числе и тканями, до этого ведущими свою вялотекущую войну хронического воспаления в жанре «все против всех», «каждый сам за себя», как, например, жировая ткань при ожирении. В итоге данный сигнал может приводить к локальному «сокращению вооружений» и снижению жировой массы.

Однако данный эффект весьма четко зависит от длительности, интенсивности и характера физической нагрузки. При малой длительности и интенсивности эффект не превышает статистической погрешности, при чрезмерных нагрузках, как при марафоне у плохо трени-

рованных бегунов, упомянутые повреждения мышечной ткани перестраивают цитокиновый ответ в отчетливо провоспалительный, вызывающий усугубление хронических неурядиц в организме. Тренировки, ведущие к нарастанию мышечной массы, повышают порог негативной реакции. Важно отметить, что позитивное действие связано именно с тренировками, а не увеличенной мышечной массой и наблюдается только при ее «естественном», но не стимулированном, например стероидами, росте. Как предполагается, пик эффекта совпадает с уровнем нагрузки, заметно больше умеренной, но не достигающей чрезмерной, порядка 80–95 % от $\text{VO}_{2\text{max}}$. Это соответствует уровню выработки АФК в митохондриях мышечных клеток, когда они, как сигнальные ракеты, формируют отчетливый сигнал в цитоплазму и далее в ядро, свой «глубокий тыл», но при этом не сжигают к черту всю митохондрию, а за ней и всю клетку. Спортсмены и активно тренирующиеся люди часто сопровождают силовые тренировки приемом многочисленных витаминов и антиоксидантов. Но, как уже отмечалось, роль антиоксидантов здесь может быть двойной: они, как дождь, притушат сигнальный огонь АФК и АФА, но «тыл» может не получить или неправильно понять сигнал, и отправить «эшелоны ненужных вооружений».

Альтернативное направление увеличения порога негативной реакции на мышечную нагрузку – «гасить» не «пылающие» неспаренные электроны в составе АФК и АФА, а протоны, создающие энергетический градиент, и избыточно накапливающиеся при функциональной перегрузке как в ее аэробную, так и анаэробную фазу. «Улавливать» протоны могут, например, щелочные вещества. Так, всем известную пищевую соду (бикарбонат натрия) спортсмены силовых видов спорта уже несколько десятилетий используют как эргогеническое средство (то есть повышающее физическую выносливость и производительность). Эффективность соды не безусловна, но подтверждена десятками исследований, и бикарбонат натрия официально включен как эргогеническое средство в перечень пищевых добавок Международного Общества Спортивного Питания (International Society of Sport Nutrition (ISSN)) с доказанной эффективностью в отношении увеличения мышечной производительности. Более того, в мультицентровом клиническом исследовании аналогичное действие обнаружено у часто, и вполне заслуженно, упоминаемой здесь щелочной минеральной воды «Боржоми» (ФИЦ Питания и биотехнологии, 2020; Chyski J. et al., 2021).

Вестники перемен

Вообще упражнения на выносливость – наилучший способ «разогнать» работу митохондрий. Регулярные тренировки за 1 месяц могут увеличить их количество на 30–100 %, а объемную плотность – до 40 %. При постоянной физической нагрузке снижается уровень мутаций мтДНК, и увеличивается окислительная емкость митохондрий. При этом оптимизируются процессы поглощения кислорода для окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот и углеводов.

Интересно привести чуть более детальные механизмы действия физических упражнений при ожирении. Этот недуг оказался настоящим бичом современных индустриальных и особенно постиндустриальных обществ, эпидемиология которого странным образом напоминает эпидемиологию инфекционного заболевания: есть начальные очаги высокой заболеваемости (центральный Северо- и Юго-восток США с осью по Миссисипи, Ближний Восток, острова Полинезии), есть волнообразное распространение заболеваемости от очагов на пограничную периферию, есть фаза экспоненциального роста заболеваемости и фаза выхода на плато. Даже такой поверхностный анализ наводит на мысль о возможной инфекционной причине этого заболевания (**БОН: глава VIII**). Но в данный момент нас интересуют возможные механизмы лечебного воздействия физической нагрузки на это нездоровое состояние. Как упоминалось, главным вестовым в мышечных клетках служит та самая молекула со сложным названием «гамма-1-коактиватор-альфа рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами» (PGC-1 α), которая в ответ на «всполохи» АФК вокруг митохондрий спешит в ядро, чтобы разбудить гены адаптивного ответа. Одним из первых «просыпается» ген белка FNDC5 (не стоит более переутомлять расшифровкой молекулярных «воинских званий»), и легион свежих молекул FNDC5 в течение нескольких минут оказывается в цитоплазме, где к тому времени из-за «перегрева» митохондрий складывается напряженная производственная ситуация, попросту аврал. Часть вновь призванных молекул, среди которых, разумеется, не только молекулы FNDC5, устремляется к митохондриям разруливать ситуацию на месте, а часть FNDC5 умелыми действиями специализированных ферментов-протеаз лишается части своего обмундирования и превращается в молекулы иризина, готовые «бежать» по приказу куда угодно, так как возникающие проблемы не ограничиваются митохондриями мышечных клеток и воспринимаются организмом, как всегда, в широком контексте. Понимание иризина как важного посыльного-вестового в системе энергетического метаболизма пришло практически сразу после его открытия, из-за чего он и приобрел свое название – от имени греческой богини-вестницы Iris (в русской транскрипции – Ирида). Часть молекул этого белка остается решать локальные задачи в мышечных клетках, но важнейшая для нас часть устремляется вовне клетки и оказывается в системном кровотоке. В системном кровотоке этих «новобранцев», впервые увидевших «большой мир», захватывают невероятные приключения в разных органах и тканях, но нас опять же интересуют те немногие, в общем-то, молекулы, которые попадают в белую жировую ткань, – главный визуально заметный признак ожирения. Сама по себе белая жировая ткань при ожирении находится в состоянии хронического воспаления, проявляющегося в накоплении жира и, в меньшей степени, увеличении числа жировых клеток – белых адипоцитов. Ее особенностью является низкая восприимчивость к мобилизации в случае необходимости высоких энергетических затрат организма, то есть белая жировая ткань ведет себя как сельский кулацкий элемент при продразверстке, в терминологии большевиков. И в эту ткань, как в богатую, но прижимистую волю, прибывают решительные агитаторы, молодые комсомольцы – молекулы иризина, которые неведомыми пока путями попадают внутрь белых адипоцитов (не иначе как местные комитеты бедноты открывают им молекулярные ворота). И здесь они находят подходящие слова для мембранных белков-рецепторов

местных митохондрий, в результате чего в белых жировых клетках начинается выработка разобщающего белка UCP-1, обычно характерного для бурой жировой ткани, но не белой. Да и сама «разагитированная» белая жировая ткань начинает если не «краснеть», то «буреть», то есть превращаться (передифференцироваться) из белой в бурую. Изменениям подвергаются в первую очередь митохондрии – их число увеличивается, формируются их развитая функциональная сеть. Альтернатива перерождению – апоптоз, то есть клеточное самоубийство по внешнему сигналу с высвобождением жиров в кровоток в пользу более сговорчивых соседей (раскулачивание и коллективизация). Как говорится, добрый сигнал от правильного агитатора и видимый «пистолет» апоптоза убедительнее, чем просто добрый сигнал. Вновь сформированная бурая жировая ткань уже с большим пониманием относится к «энергетической развёрстке» организма и с готовностью делится высокоэнергетическими жировыми запасами, с энтузиазмом раздавая энергию даже просто как тепло. В итоге жировые запасы тают, снижается вес и формируется более стройный контур тела.

Второе наименование белка UCP-1 – термогенин («теплородный»), названный так при открытии еще в 1978 году и идентифицированный как компонент митохондрий бурой жировой ткани, вырабатываемый в ответ на холод и обеспечивающий диссипацию энергии (рассеивание тепла). Показано, что иризин вырабатывается мышцами не только при физической нагрузке, но и при действии на организм холода. Так, при дрожании от холода в течение 10–15 минут вырабатывается столько же иризина, как и при езде на велосипеде со средней интенсивностью в течение часа. Вполне вероятно, что положительный эффект закаливания – то есть физических упражнений при пониженной температуре – обусловлен именно этим сочетанным иризин-зависимым механизмом. С другой стороны, эффект термозависимых UCP белков может иметь и обратную сторону: так как эти белки (UCP2-5, но не UCP-1) играют важную роль в дифференцировке большого числа клеток (Rupprecht A. et al., 2014), в том числе иммунных (Chaudhuri et al., 2016), и структурной близости UCP-1 и UCP-2, можно предположить, что эти белки также могут быть встроены в другие зависимые от температуры физиологические механизмы. Например, увеличение выработки UCP-2 в защитных клетках слизистых верхних дыхательных путей на морозе может через сброс протонного потенциала вести к снижению выработки АФК, играющих в этом случае не роль молекул сигнала или саморазрушения клетки, а роль орудий неспецифической защиты организма. Снижение выработки АФК в этом случае открывает ворота острой респираторной инфекции. К тому же результату может приводить ускорение дифференцировки супрессивных (то есть подавляющих специфический иммунный ответ) лимфоцитов CD8 в местной лимфоидной ткани. Возможно, местное закаливание горла холодом, к примеру мороженым, как советует, известный педиатр Евгений Комаровский, также может быть опосредовано подобными механизмами.

Коммуникационная связка «FNDC5 – иризин-белки разобщения» может работать и между другими органами и тканями, кроме диалога между мышечной и жировой тканями. При физических нагрузках сигналы из мышц находят отклик и в центральной нервной системе, например в ключевом элементе лимбической системы – основы формирования эмоций и памяти – в гиппокампе, где в ответ на физическую нагрузку инициируется выработка FNDC5 (Dietrich M.O. et al., 2008). Изменения, вызванные FNDC5-иризином в митохондриях собственно нейронов гиппокампа, также опосредуются увеличением активности UCP-2 и приводят к существенному увеличению нейропластичности мозга, то есть способности нейронов и

формируемых ими нейронных сетей изменять связи и поведение в ответ на новую информацию. В целом в клетках головного мозга иризин стимулирует экспрессию ряда нейропротекторных генов, в частности, повышается экспрессия мозгового нейротрофического фактора (*brain-derived neurotrophic factor, BDNF*). BDNF – наиболее активная молекула из группы нейротрофинов, обеспечивающих появление, формирование и развитие новых нейронов в головном мозге взрослых млекопитающих, включая человека, а также поддержание и, возможно, улучшение когнитивных функций. Это та молекула, которая бьет казавшуюся незыблемой доселе догму «нервные клетки не восстанавливаются».

Физическая нагрузка как умственный труд

Определенно, в какой-то момент столь перспективных рассуждений необходимо останавливаться и делать своего рода дисклеймеры, повторные охранительные оговорки, дополнительные к той, что дана в предисловии. Физические нагрузки на самом деле активируют сотни генов в мышечных клетках. Образующиеся молекулы могут опосредовать сотни физиологических и биохимических эффектов. Выраженность эффектов определяется одновременным действием сотен других молекул (факторов). Протянутая виртуальная нить взаимодействий от вызванных физической нагрузкой повреждений к эндокринным факторам, модулирующим работу митохондрия, и далее к функциональным проявлениям в разных органах и тканях – одна из тысяч подобных «нитей», взаимообуславливающих работу организма. Но надо отметить, что рост и деградация мышечной ткани в зависимости от упражнений гораздо более выражены у лабораторных животных и, скажем, лошадей, чем у человека. Аналогично замена белой жировой ткани бурой с последующим ее исчезновением при физических нагрузках также более выражена у животных, чем у человека, у которого с этим процессом все непросто, что мог наблюдать каждый, кто пытался сбросить собственный вес при помощи фитнеса. В целом выраженность эффектов иризина у мышей на один-два порядка превосходит таковую у человека (есть мнение, что у человека он вообще мутантен и не вполне функционален (*Raschke S. et al.*, 2013)). Но раз названная нить с различной степенью убедительности прослежена уже в сотнях исследований, то можно с достаточной уверенностью заявить, что она уже вполне «толстая и красная», чтобы ее рассматривать достаточно серьезно.

А если несерьезно, то в связи с деятельностью сигнальных молекул-агитаторов можно и старый советский анекдот 30-х годов рассказать по-новому.

Приезжает в нервную клетку комиссар – молекула BDNF, и прямо к хромосоме 17, где-то в район локуса 17q21.1, собирает вместе экзоны с интронами в большой прокуренной избе. Кладет на стол наган и говорит: «Хотите вы или нет, а работать вы теперь будете в колхозе – в одном большом гене, чтобы наша великая нервная клетка могла получать правильные сигналы из центра. И пока все в ген не запишется, из избы не выйдете. Попытатели мужички-экзоны сигарками, повздыхали, да и записались в ген, выбрали председателя-промотора. А комиссар из избы не выпускает, говорит: «Все у нас по закону должно быть, должны вы новому работающему гену-колхозу сами название придумать – настоящее, революционное». Сидят мужички, сигарки крутят, ничего сказать не могут. И тут с заднего ряда говорит один: «А давайте назовем его «допамин-энд-ЦЭМП-регулейтид ньюронал фосфоупротейн ферти-ту». Комиссар почесал наганом затылок: «Я уважаю, конечно, допаминэргические пути регуляции, Пол Грингард, Нобелевская премия 2000 года, все дела, но почему ДЭйАрПиПи ферти-ту? По циркуляру ЭйчДжиЭнСи ген вашего белка называться должен ПиПиПи-ВанАрВанБи». «Да уж больно ДЭйАрПиПи ферти-ту на «Задержите вас черти» похоже».

Даже вне прямой связи с иризином имеется огромное число работ, демонстрирующих убедительную связь физических упражнений, уровня BDNF и познавательной функции человеческого мозга. Хотя и здесь впервые наиболее эффективное действие физической нагрузки было показано именно на мышах: мыши просто бегали в колесе, и в их гиппокампе появлялись новые нейроны, которые сверхактивно строили связи. Однако аналогичные эффекты у

человека имеют свои особенности: они более заметны в пожилом возрасте, именно у пожилых улучшаются показатели высшей нервной деятельности и существенно снижают риск развития возрастных нейродегенеративных заболеваний типа болезни Альцгеймера. Вновь вспоминая максиму Феодосия Добржанского «Ничего в биологии не имеет смысла кроме как в свете эволюции», можно поставить вопрос, а какой эволюционный смысл этого феномена для человека, для его здоровья? Отвечая на подобный вопрос, Дэвид Райхлен и Джин Александер выстраивают следующую логику рассуждений (*Raichlen D. A. and Alexander G. E.*, 2020, 2019, 2017):

1. На самом деле физические упражнения для человека изначально не только физическая, но и умственная деятельность.

2. Переход от передвижения на четвереньках к прямохождению (отдельный вопрос, чем вызванный) стал для наших предков сложной интеллектуальной задачей: необходимо было одновременно балансировать, координировать все движения и одновременно наблюдать за окружающей средой.

3. Из-за климатических изменений около 2 млн лет назад, когда климат стал более сухим и холодным, изменился образ жизни некоторых гомининов (предков человека и наиболее приближенных к нему человекообразных обезьян – шимпанзе, горилл): они перешли от растительного питания к охоте и собирательству, в связи с чемкратно вырос уровень аэробной нагрузки по сравнению с другими приматами. И этот образ жизни сохранялся на протяжении практически всех последних 2 млн лет, переход к земледелию и скотоводству произошел всего около 10 тысяч лет назад, по эволюционным меркам – только что. Охота и собирательство еще более усилили требования к многозадачности: необходимо прекрасно ориентироваться в пространстве, накапливать опыт, невербально (по сути – эмоционально) коммуницировать с коллегами. А уж когда по каким-то причинам появились задатки речи, – сформировалась подлинная лавина развития когнитивных способностей.

4. Сверхнагрузки на мозг при добыче еды у человека, как и у его прямоходящих предков, сочетались со сверхнагрузкой на мышцы и требовали сверхисточников энергии, которые, по-видимому, было крайне невыгодно использовать в иное время. Поэтому функциональная нить от возрастания физической нагрузки к быстрому улучшению мозговой деятельности, по крайней мере связанной с гиппокампом, у предков людей закрепились и развилась, в отличие от других приматов, включая эволюционно близких к человеку шимпанзе и бонобо.

Александер и Райхлен в итоге делают вывод, что для улучшения функции мозга более эффективны физические упражнения, сочетающиеся с увеличенной когнитивной нагрузкой – как минимум это бег по пересеченной местности, лучше – игровой комбинационный спорт, практически идеально – горный велосипед, и лучше всего – скандинавская ходьба с одновременным решением в уме уравнений с комплексными переменными. Последнее, разумеется, интерпретация автора, которому трудно удержаться от анекдота, демонстрирующего наилучшую BDNF-зависимую активацию гиппокампа при физической нагрузке.

Торговый центр «Эдем» в новосибирском Академгородке. В коридоре уборщица со злостью со всей силы натирает шваброй пол и кричит в телефон, прижатый плечом к уху: «Алена, б**ть, ты совсем е***сь?! Ну как так можно? О***ли вы там, что ли? Сколько раз тебе говорила, умоляла: не умеешь – не сокращай обе части тригонометрического уравнения на функцию, содержащую неизвестную! Ты теряешь корни, б**ь!!! Ну Алена!!!».

Гораздо легче удержаться от спекуляций на тему непрослеживаемой корреляции физического и умственного развития, а также связанных с мышечной массой гендерных межполовых различий в высшей нервной деятельности.

Почему так трудно похудеть на беговой дорожке?

К рассуждениям на тему эволюционной значимости энергетических затрат, связанных с физической и умственной деятельностью, следует добавить несколько фактов, установленных в антропологических исследованиях Германа Понцера, которые сделают эволюционную картину более полной.

Герман Понцер использовал в своих исследованиях широко применяемый ныне так называемый метод «дважды меченной воды»: испытуемые в течение нескольких суток пьют определенное количество воды, меченной стабильными изотопами водорода (дейтерием) и кислорода (кислород-18). Затем в моче измеряется количество изотопов, из этого результата высчитывается количество выделенного углекислого газа, а из количества углекислого газа высчитывается суточный расход энергии.

Метод может показаться слишком косвенным, но по факту он оказывается более прямым и точным, нежели используемые ранее методы термометрии в камере или тем более расчеты по эмпирическим формулам типа Миффлина-Сан Жеора, Харриса-Бенедикта, Кетча-МакАрдила, Тома Венуто и Всемирной Организации Здравоохранения. Понцер с коллегами исследовали энергетические расходы человеческих популяций с принципиально разным образом жизни и соответствующей разницей в уровне физической активности: танзанийской народности хадзу, живущей охотой и собирательством, и жителей мегаполисов США и ЕС, живущих интернетом и шопингом. Полученные группой Понцера результаты показали, что вопреки расхожим представлениям количество «сжигаемых» людьми за сутки калорий практически не зависит от уровня их физической активности. И в то же время люди «сжигают» намного больше калорий, чем ближайшие эволюционные родственники – крупные приматы. Полученные результаты дали ключ к двум, казалось бы, разным, но на самом деле тесно связанным загадкам:

- Почему, как упоминалось выше, у человека и его непосредственных предков физические нагрузки плохо способствуют похуданию?
- Как возникли метаболические отличия людей от ближайших «родственников» – гомининов?

В частности, результаты этого и других смежных исследований показали, что среднесуточный расход энергии много двигающихся и/или занимающихся тяжелым физическим трудом полупервобытных охотников Танзании или полукрепостных крестьян Гватемалы, Гамбии и Боливии почти не отличается от ведущих сравнительно гедонистский образ жизни менеджеров и клерков Нью-Йорка, Лондона или Берлина.

Аналогично в исследовании METS (*Modelling the Epidemiological Transition Study*) не найдено выраженной связи между уровнем суточной активности людей, измеряемым популярными фитнес-трекерами, и реальным среднесуточным уровнем метаболизма. В среднем превышение расхода энергии умеренно активных людей над расходом «лежебок» составляло около 200 ккал. Да, расход энергии в моменте может увеличиваться или уменьшаться весьма значительно, но в среднем за сутки и тем более за больший период времени люди расходуют приблизительно один и тот же уровень энергии с учетом пола, веса, роста и возраста. К сожалению, пока не совсем ясно, за счет каких механизмов человеческому организму удается экономить и в итоге выравнивать средний расход энергии.

Предполагается, что, с одной стороны, эволюционно у человека закрепился вообще несколько более высокий уровень метаболизма, чем у эволюционных родственников. С учетом размеров тела, уровней физической активности, доли жира и прочих факторов человек потребляет и расходует за день на 400 ккал больше, чем обыкновенный и карликовый шимпанзе, а

тем более гориллы и орангутаны. Одной из причин могут быть увеличенные расходы на мозговую деятельность, связанные, например, с повышенной социализацией человека. Возникновение у человека специфической психологической патологии – депрессии – иногда связывается с чрезмерным расходом энергии вследствие увеличения мозговой деятельности, направленной на решение проблем социализации, то есть является важным адаптационным (эволюционным) приобретением (*Andrews P. W. and Thomson J. A. Jr., 2009*). Причем деятельности в итоге безрезультативной, ведущей к бесконечному «пережевыванию» ситуации, руминированию (рис. 9). Но, как считает профессор психологии из Университета Вандербилда Стивен Холлон, «мучительные самокопания – не следствие депрессии, а причина ее развития» (*Stix G., 2021*). Кроме того, крайне важным, но не бесспорным является и сам тезис о болезни (а депрессия, безусловно, болезнь) как возможном инструменте адаптации (**БОН: глава XIV**).

С другой стороны, у людей сформировались механизмы, позволяющие пиковое увеличение расхода энергии компенсировать последующим «скрытым» сокращением уровня метаболизма. Увеличение физической активности, возможно, дает сигнал сокращению расхода энергии во внутренних метаболических процессах, например связанных с поддержанием воспаления, пищеварительной деятельности и прочих некритических процессов, но не мозговой деятельности, для поддержания которой, напротив, стимулируются механизмы, обеспечивающие ее работоспособность в условиях ограничивающихся ресурсов. Возможно, у людей «зажатый» эффект иризина в отношении белой жировой ткани является проявлением общей стратегии метаболизма на экономию ресурсов, затрудняющим простое разбазаривание драгоценной энергии через теплообразование за счет «сбрасывания» протонного градиента по UCP-зависимым каналам. Человеческий организм оказывается более толерантным к «контрреволюционному кулацкому элементу» – белой жировой ткани, чем советская власть. Для стабилизации энергетического баланса он использует более либеральную политэкономическую линию жесткой государственной экономии и стимулирования предложения, то есть гарантии стабильного поступления энергии с пищей за счет поведенческих механизмов: совместной охоты на крупных животных, обобществления ресурсов, разделения общественного труда для выделения ресурсов для предварительной обработки пищи с целью ее лучшей усвояемости и т. д.

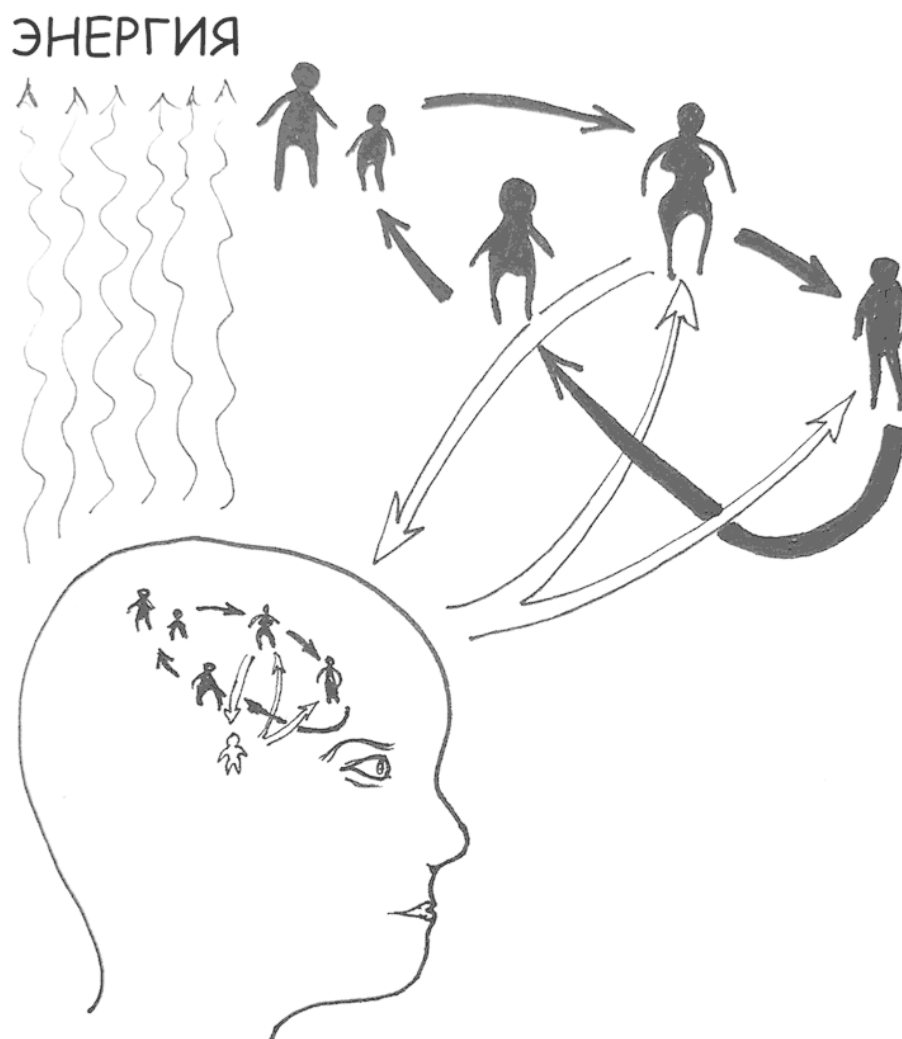


Рис. 9. Чрезмерный расход энергии при развязывании «узлов социализации» как возможная причина депрессии

То, что физические упражнения у человека сами по себе практически не влияют на снижение веса, совершенно не означает, что они не нужны; наоборот, они критически необходимы для поддержания нашего здоровья.

Понцер сравнивает необходимость движения для людей с пассивным дыханием у акул: у этих хищников в процессе эволюции выработалось крайне агрессивное пищевое поведение; охотясь, они без остановки плавают и днем, и ночью. Постоянное движение вперед обеспечивает постоянное заглатывание воды и пропускание ее через жабры, что эволюционно привело к утрате развитой жаберной мускулатуры. Это позволяет экономить энергию, но ведет к необходимости постоянного движения: остановившись, многие виды акул «задыхаются». Последствия гиподинамии для человека гораздо менее стремительны, но не менее губительны. Однако, в отличие от акул, движение еще не стало для человека комфортным состоянием, подавляющему большинству из нас приятнее находиться в состоянии умеренного покоя. По выражению палеонтолога Нила Шубина, в строении и функционировании каждого из нас можно увидеть наших эволюционных предков, в анатомии, например «внутреннюю рыбу» (*Neil Shubin, 2008*). В свою очередь, по мнению Германа Понцера, «внутренняя обезьяна» в нашей физиологии зовет нас в потерянный рай жизни в джунглях, где, как и наши двоюродные братья шимпанзе и гориллы, можно 8–10 часов в день тратить на отдых, груминг и еду, спать 9–10 часов, бродить взад-вперед не более 3 км и пролезать вверх-вниз не более 100 м. Но почему-

то около 2 млн лет назад наши непосредственные предки-гоминины буквально выбежали из этого рая. И только около 200 лет назад человечество начало снова физически «приостанавливаться». Для застрявшей в комфорте части человечества движение снова становится жизненно необходимым хотя бы для того, чтобы не набирать вес в ожирении (и это не противоречит тому, что физические упражнения сами по себе, без сокращения диеты, плохо справляются с УЖЕ накопившимся ожирением), предотвращать кризис иммунной системы, особенно в пожилом возрасте, поддерживать когнитивную функцию, противостоять, в конце концов, сердечно-сосудистым заболеваниям – главной причиной смертности в XXI веке.

Толкаем гири, но не забываем про соседей

Однако продемонстрированное влияние физических упражнений как горметического стресса на состояние здоровья умножается на 0 или на 10 одним очень важным фактором, находящимся в настоящее время в фокусе внимания сотен исследовательских групп – состоянием микробиома, в первую очередь микробиома кишечника. Микробиом может в значительной степени модулировать физиологическую результативность физических упражнений через ряд сравнительно хорошо исследованных механизмов, связанных, например, со стимуляцией вегетативной нервной системы. Реакция на стресс, в том числе горметический, определяется статусом этой системы, находящейся под постоянным влиянием оси взаимного влияния «мозг-кишечник», где роль ведущего канала взаимодействия играет блуждающий нерв. Функциональность этой оси также «администрируется» через выработку нейротрансмиттеров, таких как гамма-аминомасляная кислота (ГАМА), нейропептид Y, серотонин, а также биологически сверхактивных короткоцепочечных жирных кислот, и оборот этих соединений в значительной степени контролируется кишечной микрофлорой (**БОН: глава VIII**). Фундаментально кишечная микрофлора также контролирует всасывание питательных веществ, то есть, по сути, общее поступление энергии в организм хозяина.

Менее исследованным, но более интересным, и, на мой взгляд, гораздо более многообещающим в силу возможного синергического эффекта на здоровье является обратное влияние физических упражнений на состав и состояние микрофлоры. Наиболее часто в результате систематических физических упражнений (см. обзор Clark A., Mach N., 2016) исследователи обнаруживают рост микробного разнообразия кишечника, снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes (хотя есть и прямо противоположные результаты), увеличение содержания бактерий рода Akkermansia и бактерий-производителей масляной кислоты, то есть всего того, чего энтузиасты главенства кишечного микробиома в его симбиозе с человеком пытаются достичь самыми разнообразными и неординарными способами, включая пересадку кала от «здоровых» индивидуумов больным.

В качестве предполагаемых механизмов различные группы исследователей называют ускорение транзита пищи через ЖКТ (Oettlé GJ, 1991), изменение профиля желчных кислот (Hagio M. et al., 1985), увеличение выработки короткоцепочечных жирных кислот (Cerdá B., 2016), модулирование сигнальных путей клеточных иммунных toll-like рецепторов (Fracaux M., 2009; Frosali S., 2015), изменение уровня защитных секреторных иммуноглобулинов А (Viloria M. et al., 2011), количества В-лимфоцитов и CD4+ Т-лимфоцитов, и даже, парадоксальным образом, через вызванную нагрузками потерю веса (Turnbaugh P. J. et al., 2006). Остается вопрос, какой из механизмов в этой сложной комбинации эффектов все-таки является ведущим. Связующим звеном взаимного влияния физических упражнений на кишечный микробиом и микробиома на эффективность упражнений может оказаться, например, обнаруженное торможение выработки белков теплового шока в клетках кишечного эпителия в результате длительных упражнений, что ведет к упрочению плотных связей между ними и снижению проницаемости кишечника (Dokladny K. et al., 2016; Mailing L. J., 2019).

Не будет удивительным, что взаимное положительное влияние микрофлоры и клеток кишечника в значительной степени опосредованно митохондриями последних, что особенно проявляется в ходе физических нагрузок (Clark A. and Mach N., 2017). Так, микрофлора снабжает митохондрии их любимыми короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК) – масляной (бутиратом) и уксусной (ацетатом). Благодаря бутирату «накачанные» митохондрии

активнее вырабатывают PGC-1 α и AMPK, что в данном случае «успокаивает» провоспалительный настрой клетки, связанный с NF- κ B, и стимулирует биогенез митохондрий (нарастание их количества и массы). Кроме того, вместе с вторичными желчными кислотами КЦЖК позволяют выстроить в просвете кишечника оптимальный окислительно-восстановительный потенциал, необходимый как для наилучшей производительности ЭТЦ, так и самочувствия кишечных бактерий. Благодаря оптимизированной функции митохондрий, в свою очередь, улучшаются иммунные свойства слизистой кишечника, ее способность противостоять возможному вторжению патогенов. Очень важным комплексным эффектом нормально функционирующих митохондрий в клетках кишечной стенки является нормализация ее проницаемости.

Летучие мыши, чей образ жизни, как обсуждалось, в плане физической нагрузки достаточно сильно отличается от остальных млекопитающих, также весьма основательно отличаются от других млекопитающих и по типичному составу микрофлору, приближаясь в этом отношении к птицам – животным, в чем-то более к ним близким по образу жизни и характеру физической нагрузки (*Lutz H. L. et al.*, 2019).

В итоге оказывается, что физическая нагрузка в качестве горметического стресса, действуя на весь организм в самом широком смысле, то есть включающем его микробиом, запускает процесс благотворной адаптации также всего организма в самом широком смысле, что может как кратно увеличивать, так и нивелировать эффективность нагрузки. Это простое рассуждение приводит к необходимости постараться рассмотреть вопросы энергии и движения, в том числе движения эволюции, в контексте постоянного тесного взаимодействия взаимозависимых геномов.

Библиографический список

1. Селье Г. (1982). Стресс без дистресса. – М: Прогресс.
2. ФГБУН «ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи» (2020). Оценка влияния регулярного употребления воды с высоким содержанием бикарбоната натрия на анаэробную производительность. Отчет о научно-исследовательской работе.
3. Александер Д., Райхлен Д. (2020). Зачем мозгу физические упражнения? ВМН, № 3, с. 5–11.
4. Понцер Г. (2017). Парадокс физической активности. ВМН, № 4, с. 27–33.
5. Понцер Г. (2019). Эволюция и тренировки. ВМН, № 3, с. 5–13.
6. Шубин Н. (2008). Внутренняя рыба. История человеческого тела с древнейших времен до наших дней. – М.: Династия.
7. Radak Z., Chung H. Y., Koltai E., Taylo, A. W., Goto S. (2007). Exercise, oxidative stress and hormesis, *Ageing Res. Rev.* 170.
8. Malm C., Sjodin T. L., Sjoberg B., Lenkei R., Renstrom P., Lundberg I. E., Ekblom B. (2004). Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *J. Physiol.* 556, 983–1000.
9. Peake J. M., Nosaka K., Muthalib M., Suzuki K. (2006). Systemic inflammatory responses to maximal versus submaximal lengthening contractions of the elbow flexors. *Exerc. Immunol. Rev.* 12, 72–85.
10. Goto S., Radak Z. (2005). Proteins and exercise. In: Mooren, F. C., Volker, K. (Eds.), *Molecular and Cellular Exercise Physiology, Human Kinetics*. Champaign, USA, 55–71.
11. Nieman D. C., Wentz L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*; 8: 201–17.
12. Radak Z., Ishihara K., Tekus E., Varga C., Posa A., Balogh L., Boldogh I., Koltai E. (2017). Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biology* 12, 285–290.
13. Windsor M. T., Bailey T. G., Perissiou M., Meital L., Golledge J., Russell F. D., Askew C. D. (2018). Cytokine Responses to Acute Exercise in Healthy Older Adults: The Effect of Cardiorespiratory Fitness. *Front. Physiol.* 9: 203.
14. Fischer C. P. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise Immunology Review*, 6–33.
15. Leal L. G., Lopes M. A., Batista M. L. (2018). Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases. *Front. Physiol.* 9: 1307.
16. Northoff H., Berg A. (1991). Immunologic mediators as parameters of the reaction to strenuous exercise. *Int J Sports Med* 12, Suppl, 1: S, 9–15.
17. Larrabee R. C. (1902). Leukocytosis after violent exercise. *J Med Res (NS)*; 7: 76–82.
18. Kishimoto T. (1989). The biology of interleukin-6. *Blood* 74: 1–10.
19. Kerksick C. M., Wilborn C. D., Roberts M. D., Smith-Ryan A., Kleiner S. M., Jäger R., Collins R., Cooke M., Davis J. N., Galvan E., Greenwood M., Lowery L. M., Wildman R., Antonio J., Kreider R. B. (2018). ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 15: 38.
20. Chycki J., Kostrzeva M., Maszczyk A., Zajac A. (2021). Chronic ingestion of rich-bicarbonate water improves anaerobic performance in hypohydrated elite combat sport athletes. *Int J of Env Res and Public Health*, 18.

21. Nicholls D. G., Bernson V. S., Heaton G. M. (1978). The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation *Experientia Suppl.*, Vol. 32., 89–93.
22. Rupprecht A., Sittner D., Smorodchenko A., Hilse K. E., Goyon J., Moldzio R., Seiler E., Anja U., Brauer A. E. M., Pohl E. E., (2014). Uncoupling Protein 2 and 4 Expression Pattern during Stem Cell Differentiation Provides New Insight into Their Putative Function. *PLoS ONE* 9(2): e88474.
23. Chaudhuri L., Srivastava R. K., Kos F., Shrikant P. A. (2016). Uncoupling protein 2 regulates metabolic reprogramming and fate of antigen-stimulated CD8+ T cells, *Cancer Immunol Immunother.* 65 (7): 869–874.
24. Echtay K. S., Winkler E., Bienengraeber M., Klingenberg M. (2000). Site-directed mutagenesis identifies residues in uncoupling protein (UCP1) involved in three different functions. *Biochemistry*; 39: 3311–3317.
25. Dietrich M. O., Andrews Z. B., Horvath T. L. (2008). Exercise-Induced Synaptogenesis in the Hippocampus Is Dependent on UCP2-Regulated Mitochondrial Adaptation. *Journal of Neuroscience* 15 October, 28 (42): 10766–10771.
26. Raschke S., Elsen M., Gassenhuber H., Sommerfeld M., Schwahn U., Brockmann B., Jung R., Wisløff U., Tjønnå A. E., Raastad T., Hallén J., Norheim F., Drevon C. A., Romacho T., Eckardt K., Eckel J. (2013). Evidence against a Beneficial Effect of Irisin in Humans//*PLoS ONE*. – September 11 (Vol. 8, № 9), e73680.
27. Raichlen D. A., Klimentidis, Y. C., Bharadwaj, P. K., Alexander G. E. (2019). Differential Associations of engagement in physical activity and estimated cardiorespiratory fitness with brain volume in middle-aged to older adults in *Brain Imaging and Behavior*.
28. Raichlen D. A., Alexander G. E. (2017). Adaptive capacity: an evolutionary neuroscience model linking exercise, cognition, and brain health. *Trends in Neurosciences*, Vol. 40, № 7, 408–421.
29. Clark A., Mach N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13–43.
30. Zeppa S. D., Agostini D., Gervasi M., Annibalini G., Amatori S., Ferrini F., Sisti D., Piccoli G., Barbieri E., Sestili P., Stocchi V. (2020). Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. *Nutrients* 2020, 12, 17.
31. Oetlè G. J. (1991). Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut*, 32, 941–944.
32. Hagio M., Matsumoto M., Yajima T., Hara H., Ishizuka S. (1985). Voluntary wheel running exercise and dietary lactose concomitantly reduce proportion of secondary bile acids in rat feces. *J. Appl. Physiol.*, 109, 663–668.
33. Cerda B., Perez M., Perez-Santiago J. D., Tornero-Aguilera J. F., Gonzalez-Soltero R., Larrosa M. (2016). GutMicrobiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health, *Front. Physiol.*, 7, 51.
34. Francaux M. (2009). Toll-like receptor signalling induced by endurance exercise. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 34, 454–458.
35. Frosali S., Pagliari D., Gambassi G., Landolfi R., Pandolfi F., Cianci R. (2015). How the Intricate Interactionamong Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. *J. Immunol. Res.*, 2015, 489821.
36. Vilorio M., Lara-Padilla E., Campos-Rodríguez R., Jarillo-Luna A., Reyna-Garfias H., López-Sánchez P., Rivera-Aguilar V., Salas-Casas A., Berral de la Rosa F.J., García-LatorreE. (2011). Effect of moderate exercise on IgA levels and lymphocyte count in mouse intestine. *Immunol. Investig.*, 40, 640–656.
37. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Mahowald M. A., Magrini V., Mardis E. R., Gordon J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027–1031.

38. Mailing L. J., Allen J. M., Buford T. W., Fields C. J., Woods J. A. (2019). Exercise and the Gut Microbiome: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2019, 47, 75–85.
39. Dokladny K., Zuhl M. N., Moseley P. L. (2016). Molecular Adaptations to Exercise, Heat Acclimation, and Thermotolerance. *J. Appl. Physiol.* 15; 120 (6): 692–701.
40. Andrews P. W., Thomson J. A. Jr. (2009). The bright side of being blue: depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychol. Rev.*; 116 (3): 620–54.
41. Stix G. (2021). Evolution Could Explain Why Psychotherapy May Work for Depression. *Scientific American*, February, 14.
42. Clark A., Mach N. (2017) The Crosstalk between the Gut Microbiota and Mitochondria during Exercise. *Front. Physiol.* 8: 319.
43. Lutz H. L., Jackson E. W., Webala P. W., Babyesiza W. S., Kerbis Peterhans J. C., Demos T. C., Patterson B. D., Gilbert J. A., (2019). Ecology and host identity outweigh evolutionary history in shaping the bat microbiome. *mSystems*, 4: e 00511–19.

Глава V. Цель – все и ничто

Только хорошо поняв второе начало термодинамики, можно ответить на вопрос, почему вообще возможна жизнь.

Карло Черчиньяни (1998), итальянский математик, физик-теоретик, поэт и эссеист

Энтропия к месту и не очень

Разумеется, в эволюционном движении живого, как разновидности движения материи и энергии, нет никакого predetermined смысла, а тем более замысла – ни скрытого, ни тем более явного, несмотря на то что они «ясно видны» многим «посвященным». Если где-то в данной книге и используются выражения вроде «эволюция сделала вот это, чтобы решить вот то», на самом деле это всего лишь «обытовленное» объяснение динамики генетических ансамблей, к которым «принципы статистической физики применимы столь же, сколь и к ансамблям молекул» (Кунин Е. В., 2012).

Все формы взаимодействия в биологических и протобиологических средах (сложных органических молекул) можно в своих крайних пределах свести к двум формам: отношениям протагонистов или дружественности (сотрудничество, синтрофия, симбиоз, кооперация и т. д.) и отношениям антагонистов или враждебности (прямое соперничество, конкуренция, с одной стороны, и хищничество, паразитизм, зачастую вырастающий из сотрудничества, с другой). Граница между ними тонкая, если не зыбкая; нейтральных же взаимодействий, пожалуй, нет совсем. Соответственно, ответ на вопрос, на каких этапах развития материи и в какой последовательности эти явления возникают, и каким образом они вытекают из оснований статистической физики, может стать и предвестником ответа на вопрос о сущности болезней, воспринимаемых часто как потери совершенства изначально почти безупречных организмов или как прямые следствия их некоего изначально несовершенства. Представляется, однако, что именно несовершенства, как отклонения от совершенного низкоэнтропийного «идеала», реальные или кажущиеся, и делают живой (и не только живой) мир таким, каков он есть: развивающимся от простого к все более сложному, постоянно генерирующим что-то новое, неизбежно забывающим и неизбежно повторяющим (почти) все старое, в котором все в отдельности неизбежно скоро заканчивается и когда-то закончится и все целиком.

В третьей главе на отдельных примерах были кратко рассмотрены квантовые и энтропийные основания базовых энергетических предпосылок жизни и сопутствующая им диссипативность, то есть «набор свойств открытой, неравновесной, рассеивающей энергию системы, движимой градиентом энергии, что увеличивает энтропию окружающей среды». Несомненно, что физические, в первую очередь термодинамические основания, второе начало термодинамики являются наиболее всеобъемлющим оправданием существования всего живого с его общим движением к нарастанию энтропии, но с неизбежным возникновением локальных и преходящих ее снижений (флуктуаций), то есть упорядочиваний хаоса. Рассмотрение энтропии как чистой «меры беспорядка» может запутать: очевидно, что энтропия «покоящейся» системы – ровного песка в пустыне, сбалансированной группы клеток, стагнирующего человеческого общества – гораздо выше, соответственно, энтропии осыпающегося бархана, смеси клеток хозяев и клеток новых паразитов, общества в состоянии революции и гражданской войны, ввиду того, что совокупность или возможность «выбора» доступных состояний для каждой единицы или вариантов совокупностей микросостояний в «спокойной» системе гораздо больше возможностей выбора в состоянии «революции».

Так, лидер партии «Яблоко» Григорий Явлинский в своей статье «Политическая энтропия. Цифровые технологии и глобализация беспорядка» (2020) предполагает, что на смену эпохи глобализации, предположительно, более упорядоченной, приходит «век беспорядка», где «существует множество труднопредсказуемых событий и развилок, и куда, как говорится, кривая выведет, не знает никто». И этот переход с ростом беспорядка предполагается рассматривать как рост «политической энтропии». Однако более правильным будет скорее обратное – падение энтропии: несмотря на возникновение потоков событий с непредсказуемой динамикой, для отдельных людей – совокупности элементов системы – количество вариантов выбора («свободы») на самом деле уменьшается, о чем совершенно справедливо указывает и сам Г. Явлинский в заключение своей статьи, связывая это в первую очередь с добровольным отказом людей от свободы выбора, нежели направленной деятельностью авторитарных лидеров. Отдельный большой вопрос, разумеется, насколько этот выбор на самом деле доброволен, но несомненно, что само уменьшение свободы выбора для подавляющего большинства элементов системы – это несомненно снижение ее энтропии. Тем более актуальное в свете взрывного развития информационных технологий и роста все более детализированной информации о системе. Информации, к сожалению, неравномерно распределяемой, но в итоге дающей уменьшение неполноты информации о системе (см. ниже), что также показывает скорее падение «политической энтропии», нежели ее возрастание. И тем более, что «добровольный отказ от свободы» и рост информационной насыщенности общественного пространства могут оказаться двумя сторонами одной медали.

Термодинамика и информация

Со времен установления принципа Людвиг Больцмана (ок. 1875 г.) стало возможным рассматривать классическую термодинамическую и информационную энтропию как практически и теоретически очень близкие, если не равнозначные. В формулировке Макса Планка (ок. 1900 г.) этот принцип как связь средней энтропии системы с вероятностью данного состояния определяется логарифмической зависимостью:

$$S = k \ln(\Omega),$$

где S – общая энтропия состояния системы, константа $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К, названная Планком постоянной Больцмана, а Ω – статистический вес состояния, являющийся числом возможных равновероятных микросостояний (способов), с помощью которых можно составить данное макроскопическое состояние. Более ранняя формулировка Джозайя Гиббса (1878 г.) для микросостояний, имеющих разную вероятность, устанавливает зависимость в виде суммы произведения вероятности состояний на натуральные логарифмы этих же вероятностей, взятой с противоположным знаком:

$$S = -k \sum_{i=1}^n P_i * \ln P_i,$$

где P_i – вероятность пребывания системы в состоянии i . Минус в начале формулы необходим для приведения обеих частей формулы к общему знаку из-за постоянной отрицательности логарифмов вероятности (так как вероятности всегда меньше 1) и неизменной положительности энтропии. Сам Больцман, комментируя свое физико-статистическое определение энтропии, отмечал, что энтропия характеризует недостающую информацию о системе. В этой интерпретации энтропия может считаться мерой неполноты информации о системе.

В ходе разработки углубленной теории информации информационной энтропией стала считаться мера неопределенности, независимо выведенная как сумма произведений вероятностей событий на логарифмы этих же вероятностей (формула Хартли-Шеннона, основателей теории информации), взятая с противоположным знаком:

$$H(x) = - \sum_{i=1}^n P_i * \log P_i ,$$

где $H(x)$ – средняя энтропия сообщения, иногда обозначаемая также как мера неопределенности какого-либо события, или даже как количество информации, P_i – вероятность отдельного события i . Основание логарифма в принципе может быть любым больше 1: в двоичных

информационных системах – 2, математические статистики, использующие формулу в различных научных дисциплинах, в том числе биологических и клинических, часто используют натуральный логарифм.

Отрицательная энтропия, которую описывал Эрвин Шредингер, это, разумеется, не энтропия с отрицательным знаком – это, очень условно говоря, мера удаленности от максимальной энтропии в рассматриваемой системе, хотя само понятие негативной энтропии (негэнтропии) на самом деле гораздо более сложное, глубокое и весьма запутанное, даже в сравнении с часто неоднозначно понимаемой «обычной», «позитивной» энтропией в своих самых разнообразных интерпретациях. Некоторые исследователи, вслед за Норбертом Винером, увидевшим за очевидным сходством формул Больцмана-Гиббса и Хартли-Шеннона более глубокую связь термодинамической и информационной энтропий, ассоциируют негэнтропию с информацией, что представляется красивым, но до сих пор далеко не всеми признаваемым суждением.

Одной из точек смыкания термодинамической и информационной энтропии являлся, например, известный парадокс «демона Максвелла», гипотетического устройства, стоящего на границе двух объемов и способного различать быстрые и медленные молекулы и, соответственно, пропускать или не пропускать молекулы в одну сторону, что спонтанно ведет к увеличению упорядоченности системы и падению энтропии, что формально противоречит второму началу термодинамики. Решение парадокса было предложено французским и американским физиком Леоном Бриллюэном, математически показавшем, что даже демон ничего не хочет делать бесплатно: чтобы увидеть скорость молекулы, ему нужно заплатить энергией, которая не может быть менее энергии одного теплового кванта (0,025 эВ при комнатной температуре), и эта энергия соответствует минимальной цене одного бита информации. То есть демон совершает работу по обработке информации, и эта работа охлаждает одно тело и нагревает другое, и так же, как за работу любого домашнего холодильника, за эту работу надо платить.

Теория семантической информации

Демон Максвелла получает (увеличивает) информацию о системе, равную уменьшению энтропии (или увеличению негэнтропии), и, казалось бы, отсюда информация = негэнтропия. Однако Бриллюэн различал свободную информацию (без четкого определения) и связанную, возникающую, когда возможные случаи могут быть представлены как микроинформация физической системы, и замечал, что «только связанная информация будет представляться связанной с энтропией».

В российской литературе и части зарубежной со связанной информацией Бриллюэна наиболее соотносится термин «микроинформация», отличающийся от «макроинформации» (практически всегда соответствующей общему термину «информация» в большинстве резонов его применения) тем, что не обладает свойством фиксируемости (запоминаемости). В работах Дэвида Уолперта (см. ниже) с микроинформацией может быть сопоставлена «синтаксическая информация», а с макроинформацией – «семантическая (смысловая) информация». Помимо запоминаемости вторым критерием информации в наиболее оптимальном для практического применения определении информации по Генри Кастлеру является случайность: «информация есть случайный и запомненный выбор одного варианта из нескольких возможных и равноправных» (Кастлер Г., 1967). Важнейший момент в данной теории информации следует из ее определения: возникновение (генерация) информации – это случайный, но запомненный выбор. Второй важный момент – это наличие ценности информации, мерилom которой служит степень ее соответствия цели системы. Она может определяться как функция, включающая отношение вероятности достижения цели (или уменьшения энергетических, временных или материальных затрат, если цель безусловно достижима) после получения информации, к этой вероятности или снижению затрат без обладания этой информацией (Чернавский Д. С., 2004). До получения информации вероятность достижения цели определяется тем, какой предварительной запомненной информацией (тезаурусом) уже располагает принимающий ее элемент. Имея минимум информации, хотя бы минимальной запомненной информацией «о самом себе», элемент располагает минимальным тезаурусом.

В новой математической теории семантической информации Дэвида Уолперта и Артемия Колчинского (Artemy Kolchinsky and David H. Wolpert, 2018) эта мысль развивается с учетом ключевого влияния окружающей среды: семантическая («макро-») информация определяется как синтаксическая («микро-») информация, которую физическая система располагает о своей окружающей среде, и которая ситуативно (casually) необходима системе, чтобы поддерживать свое существование во времени (что созвучно понятию ценности информации).

Семантическая информация поддерживает длительное существование системы за счет минимизации энтропии системы. Дэвид Уолперт разделяет два вида семантической информации: сохраненную семантическую информацию, которая основывается на обмене общей информацией между системой и окружением в некий исходный момент времени, и наблюдаемую информацию, которая основывается на переносе энтропии между системой и окружением за время от исходного до момента наблюдения. В отличие от синтаксической микроинформации семантическая информация, располагая критерием ценности, может быть ценной (положительной), малоценной или вовсе ошибочной, то есть отрицательной, наносящей урон системе, сокращающей время ее существования. Семантическая информация, в противоположность синтаксической, по Уолперту, фундаментально асимметрична в ходе любого обмена ею. Другое ключевое понятие, вводимое Уолпертом, это понятие «автономного агента» – физи-

ческая система способна быть автономным агентом в той степени, в какой она располагает объемом семантической информации. Данной теорией предполагается, что способность быть живым – это способность быть чрезвычайно развитым автономным информационным агентом.

Квантовая теория информации

Можно обсуждать, на каком уровне организации материи вообще возникает эта способность – обладать тезаурусом / быть минимальным автономным агентом. Она, связана с возможностью объекта случайно «выбирать» из нескольких (минимум двух) устойчивых состояний.

Квантовая теория информации в версии Сета Ллойда (*Seth Lloyd*, Ллойд С, 2013, *Extreme Quantum Information Theory*, *xQIT*) устанавливает, что уже каждая элементарная частица несет в себе информацию; даже исходя из принципа Паули каждая частица во Вселенной «знает», где находится другая аналогичная частица и может находиться как во многих «определенных» состояниях, так и «неопределенных» (суперпозициях). В квантовой механике, согласно *xQIT*, информация может возникать как бы «из ничего», что немыслимо для классической физики. Информация «из ничего», как увеличение энтропии (то есть микроинформация), возникает вследствие феномена квантовой запутанности из любого взаимодействия квантовых частиц – квантовых единиц информации (кубитов). И эта информация, вследствие дальнейшей цепи взаимодействий, имеет тенденцию к максимальному распространению в пространстве-времени, то есть обладает некоей «заразностью».

Сама Вселенная в рамках *xQIT* описывается как единый квантовый компьютер, вычисляющая сама себя. Кроме того, любые системы, имеющие в основе физические взаимодействия, понимаются ею как вычислительные. Доказывается, что вычислительная мощность любой физической системы может быть подсчитана как функция количества доступной системе энергии вместе с размером этой системы (*Lloyd S.*, 2000). Своеобразные пределы вычислительной мощности (скорости обработки и генерации информации) задает теорема Марголюса – Левитина, устанавливающая, что максимальная частота, с которой физическая система (например, даже элементарная частица – такая, как электрон) может переходить из одного состояния в другое, пропорциональна доступной энергии системы: чем больше доступной энергии, тем меньше времени нужно системе (электрону) для перехода из одного состояния в другое (*Margolus N. and Levitin L. B.*, 1998). Полными признаками вычислительных систем обладают химические и биологические системы. Даже в рамках ньютоновской механики столкновения атомов, как столкновения бильярдных шаров естественным образом совершают базовые логические операции «или», «и», «не», «копировать», согласно концепции «бильярдного» или обратимого механического компьютера Эдварда Фредкина и Томазо Тоффоли (*Edward Fredkin and Tommaso Toffoli*, 1982). И, соответственно, любая химическая система или реакция также могут быть описаны в терминах базовых логических операций.

Нет оснований сомневаться и в вычислительном характере поведения биологических систем. Наиболее очевидным образом это можно увидеть на примере простейших, как нам кажется, организмов. В эксперименте Липин Чжоу и соавт. (*Liping Zhou et al.*, 2018) группа китайских и японских исследователей заставляла амебу *Physarum polyserum* решать классическую задачу коммивояжера – поиск оптимального маршрута через n городов. Причем не в простом варианте выбора из 3 вариантов маршрута для 4 «городов», а из 2 520 вариантов движения для 8 пунктов назначения (число вариантов = $(n - 1)!/2$).

Амеба, умеющая, казалось бы, только вытягивать свои ложноножки в сторону еды и сжимать их в сторону от света, была поставлена в условия, когда ей нужно вытягивать свои выросты по всему своему периметру в каналы с едой в их конце. Выбор канала влиял на частоту выключения света в других каналах и служил аналогом «удаленности» других «городов» от выбранного. Неожиданно, но амеба решала эту задачу оценки своей

окружающей среды быстрее большинства современных компьютеров! Таким же весьма показательным образом некоторые реснитчатые черви (планарии) способны вычислять «самих себя»: рассеченный хоть на 279 частей вдоль, поперек или наискось червячок длиной не более 2 см способен полностью восстановиться из каждой отдельной части. Если планарию бить током и при этом светить ярким светом в микроглазки, эту комбинацию воздействия запомнит каждый из достаточно больших обрубков: восстановившись до целого червяка, каждый из обрубков будет съезживаться от новых вспышек света, то есть планария помнит всем телом.

Нет оснований считать, что вычислительные возможности гораздо более сложных организмов, включая человека, хоть сколько-то меньше. Однако их нацеленность и заточенность на решение гораздо более сложных, менее дефинированных и трудноформулируемых нашим языком задач не позволяет им в обыденной жизни проявлять такие удивительные феномены, на которые способны «простейшие» организмы в обработке семантической информации. Весьма похоже, что чем меньше или проще автономный информационный агент, тем на большие вычислительные «чудеса» он способен с простой человеческой точки зрения.

Где возникают смыслы и цели?

Гипотеза безмасштабной когнитивности

Тем не менее изначальный вопрос, в какой момент базовая квантовая информация может начать соответствовать требованиям смысловой (семантической) макроинформации, и, соответственно, могут возникать автономные агенты, остается пока без определенного ответа. В любом случае можно сказать, что органические молекулы, имея возможность «выбирать» из нескольких стабильных состояний, уже обладают тезаурусом, и, таким образом, могут в составе динамической системы приобретать цель в данном информационном смысле.

Д. С. Чернавский (2004) выводит возможность спонтанного возникновения цели у элемента информационной системы (то есть системы, способной воспринимать, запоминать и генерировать информацию) из формальных математических оснований, на основании анализа поведения модели автономной динамической многокомпонентной мультстабильной системы, являющейся условным подобием живой или протоживой системы, или системы живых существ. Анализируемая Д. С. Чернавским модель информационной динамической системы многочленна: она включает временной член автокаталитического воспроизводства, отрицательный (то есть антагонистический) член взаимодействия разнородных элементов, член перенаселенности однородных элементов. В расширенный вариант модели добавлены выражения, симулирующие взаимопомощь однородных элементов, сотрудничество (симбиоз) разнородных элементов и модернизацию «своей» информации элемента.

Как показано Д. С. Чернавским, в таких информационных динамических системах с заданными свойствами целью каждого элемента становится сохранение своей информации. Эквивалентными формулировками данной цели с измененными акцентами могут, по Д. С. Чернавскому, быть «выбор такой информации, которая сохранится в будущем» и «распространение *своей* информации на всю систему». В последней формулировке можно увидеть ее конгруэнтность идее «заразности» бита квантовой информации Сета Ллойда. Можно зафиксировать, что индивидуальность объекта (агента), обладающего «разумностью» (достаточной вычислительной сложностью в обмене информацией с окружающей средой, предиктивностью и так далее), то есть живого, соотносится со способностью поддерживать цель в сообразном ему масштабе системы. А сама цель, как показано выше, в принципе, может возникать спонтанно. В обзорной визионерской работе Майкла Левина (*Michael Levin, 2020*) близкие положения формализуются на основе огромного свода публикаций последних лет в форме гипотезы «безмасштабной когнитивности» (*Scale-Free Cognition*). Вот ее основные положения в кратком, насколько возможно, изложении:

1. Когнитивная индивидуальность (*Self*, «Я» объекта) может быть определена по отношению к способности преследовать отдельные цели через поддержание гомеостаза, сопротивляющегося возмущениям.

2. Когнитивный мир индивидуальности характеризуется пространственно-временными границами его области интереса, в которых она может измерять, влиять и функционально связывать разрозненные события.

3. Границы временных и пространственных событий, которые могут быть измерены и воздействованы данной системой, составляют «когнитивный световой конус» – границу в информационном пространстве «разума» системы. Эти границы могут увеличиваться или уменьшаться во временных масштабах эволюции или индивидуального развития (онтогенеза). Ключевым моментом является поддержание баланса селективного совместного использования

информации (*balance of selective information sharing*) через некие «синапсы» – в данном случае произвольные физические структуры. «Синапсы» позволяют совместно использовать свою способность регулировать прохождение сигналов на основе состояния аналогичных элементов. Недостаточность совместного использования ведет к неспособности объединить субъединицы в новую индивидуальность. Чрезмерность совместного использования (в пределе – абсолютная равнодоступность информации) приводит к однородному бульону с недостаточной дифференциацией составных частей и недостаточным абстрагированием информации.

4. Расширение масштабов агентов движется их активной интерференцией с окружением. Объединение в более крупные коллективы с оптимальной информационной структурой улучшает вычислительные (предиктивные) возможности и порождает функциональные связи.

5. Инфотаксис (стремление к лучшей действенной разумности/пониманию типичных паттернов во внешнем окружении и внутри собственных механизмов агента) побуждает отдельных агентов объединяться в группы посредством обмена информацией через сигнальные системы. Можно сказать, что идея инфотаксиса – это мотор гипотезы когнитивной индивидуальности, заставляющий агентов «двигаться», взаимодействовать и выбирать стратегию. Вообще, изначально идея инфотаксиса – это выбор той стратегии поиска информации, которая максимизирует ожидаемые выгоды (*Vergassola M, Villermaux E. and Shraiman B, 2007*).

6. Важно сотрудничество не само по себе, а сотрудничество эгоистичных агентов, сводящее к минимуму их стресс (неожиданность) и конкуренцию за информацию. Стремление отдельного агента к информации (инфотаксис) стимулирует кооперативность, поскольку каждая единица расширяет свои вычислительные границы через обмен информацией с соседями и неизбежно становится частью большей индивидуальности с более крупными гомеостатическими аттракторами. Это выглядит как чистая кооперация только с точки зрения более высокого уровня.

7. Между анатомическими механизмами контроля и когнитивными механизмами существует фундаментальная симметрия. Совместная коэволюция и экзаптация (функциональное перепрофилирование) служат драйверами взаимного расширения механизмов, контролирующих формирование морфофункциональных паттернов и поведенческие цели.

8. Нейроны используют те же биоэлектрические вычислительные стратегии, которые использовались эволюцией еще в древних бактериях. Функциональный изоморфизм (внешнее подобие) между формированием паттернов и когнитивными процессами также отражается в древней молекулярной консервации механизмов: практически идентичные ионные каналы и нейротрансмиттеры распространены повсеместно по всему древу жизни. Биоэлектрическая интеграция помогла развить стратегии управления и когнитивный контент по всему континuumу от химических сетей до человеческого разума.

9. Существует глубокая функциональная масштабная инвариантность, проявляющаяся в единой структуре принятия решений отдельными клетками при формировании тела нового организма, работой колонии насекомых и интегрированным поведением человека в обществе: это кибернетические процессы обучения и оптимизации параметров, реализуемые большим количеством субагентов, движимых инфотаксисом и стремлением к устойчивости гомеостаза.

10. Один из основных рычагов управления, используемых эгоистичными агентами, – динамика границ между их «индивидуальностью» и «окружающей средой». Передача сигналов между животными в экосистеме принципиально не отличается от передачи сигналов внутри мозга (или, в более широком охвате масштабов, внутри организма или внутри клетки) – все являются примерами информации, распространяющейся через сети локально-компетентных микроагентов, имеющих свои подвижные границы (*Pais-Vieira et al., 2013; Kingsbury et al., 2019; Zhang and Yartsev, 2019*).

Гипотеза безмасштабной когнитивности рассматривает опухоли многоклеточных как сжатие вычислительной границы клеточной

биосистемы (потенциально обратимое): изолируя себя от физиологических сигналов окружающей ткани, когнитивная граница клетки сжимается до того небольшого размера, который свойственен одноклеточным. Раковые клетки не более эгоистичны, чем соматические клетки многоклеточного животного, но их индивидуальность теперь уменьшена до одной клетки, тогда как нормальные физиологические отношения в здоровых тканях связывают каждую клетку с общей целью организма. Майкл Левин считает, что принципы гипотезы в понимании опухолевого роста применимы не только к клеткам в органах, но и к скоплениям (роям) целых организмов, таких как пчелы и термиты (Seeley, 2009; Turner, 2011): в них наблюдается особая динамика сбоя в координации, имеющая существенные сходства, например между раком и колониями социальных насекомых. Также есть указания на параллели между динамикой рака и деградацией на уровне экосистем (Degregori and Eldredge, 2019). Обоснованно полагать, что аналогичный информационный подход применим и к другим патологиям как организмов, так и надорганизменных индивидуальностей, например роев, сообществ, организаций. То есть принципиально возможна система знаний, занимающаяся их «здоровьем» и «болезнями», которые вполне могут быть соотнесены с их инфекционными, метаболическими, опухолевыми аналогами на уровне организма.

От самогенерации цели к эгоистичности и индивидуальности элементов

Удивительно, насколько формулировки безмасштабной когнитивности Майкла Левина и автономной динамической информационной системы Д. С. Чернавского в применении к реальным биологическим системам перекликаются с концепцией «эгоистичного гена» Ричарда Докинза, который, как ни странно, в своих основных прорывных работах не опирается прямо на принципы статистической физики.

Важно понимать, что цель элемента (отдельного агента) отличается от целевой функции всей системы. Максимально общую целевую функцию можно предположить, на первый взгляд, как стремление к наиболее однородному (то есть термодинамически наиболее выгодному) состоянию, что в принципе может быть сообразно и цели отдельного элемента. Но в наиболее полной мере цели «выживших» («победивших») элементов и целевая функция всей системы могут совпадать лишь на последней стадии развития системы, когда почти все элементы обладают практически одинаковой информацией, и окончательное состояние системы полностью предсказуемо.

Однако время достижения этого состояния может стремиться к бесконечности, особенно когда есть непрерывный поставщик энергии в систему, и сама система является частью большой надсистемы. Более того, при условии постоянного поступления энергии в систему сама система может спонтанно самоусложняться и создавать иерархию (см., например, ниже теорию Джереми Ингланда). Также было показано, что в подобных моделях цели элементов могут изменяться в зависимости, скажем, от формирования новых иерархических над-уровней, а также может меняться (актуализироваться) тезаурус, то есть «своя информация» в зависимости от рецепции и генерации новой информации, когда новый случайный выбор делается в изменившемся контексте. Соответственно, имеющиеся ограничения в емкости «тары информации», особенно для сравнительно примитивных систем и их элементов, требуют избирательности в накоплении информации; минимально ценная информация в таких системах накапливаться не должна: в них просто может не хватить ни емкости «информационной тары», ни энергии, необходимой для ее поддержания.

Более развитые информационные системы, обеспечившие себе постоянный приток энергии и информации (в виде или рецепции, или генерации), могут позволить роскошь сохранять все менее ценную информацию, которая, с одной стороны, может оказаться чрезвычайно ценной в будущем, но, с другой стороны, служить источником противоречий с другими хранящимися информационными единицами, что, впрочем, может также служить и источником развития, что, в свою очередь, перекликается с концепцией цикла Дарвина-Эйгена (БОН: глава VI). В крайнем обобщении всю эволюцию материи можно представить, наверное, как непрерывное усовершенствование ее «информационной тары».

Как мы видим, задав определение «информационной системы», возможно прийти к выводу о способности самогенерации внутри ее первичной цели (**ОП!**). Согласно Д. С. Чернавскому, здесь важно взаимодействие всех трех важнейших аспектов: способностей к рецепции информации, генерации и сохранению. Так, для генерации информации необходимо сочетание как минимум двух условий: наличие хаоса (в математическом понимании, для случайности выбора) и механизма запоминания. Такое сочетание свойств есть по умолчанию далеко не у всех динамических систем, а только у тех, которые включают в себя, в терминологии Д. С. Чернавского, «перемешивающий слой». В самом общем определении «перемешиваю-

щий слой» – это область фазового пространства (то есть представления множества возможных состояний) мультистабильной (то есть потенциально способной находиться в нескольких устойчивых состояниях) динамической системы, обладающая следующими свойствами.

1. Все траектории системы (то есть последовательности смены состояний), исходящие из определенной области начальных условий, в момент времени t_0 попадают в перемешивающий слой.

2. Все траектории в момент времени T выходят из перемешивающего слоя и переходят в область мультистабильного динамического режима.

3. В области перемешивающего слоя имеет место стохастический (абсолютно случайный) режим, где произведение времени T на величину C – аналога числа Ляпунова – много больше единицы:

$$CT = \lim_{\Delta x(t_0) \rightarrow 0} \ln \frac{\Delta x(T)}{\Delta x(t_0)} \gg 1,$$

где $\Delta x(t_0)$ и $\Delta x(T)$ – расхождения траекторий в моменты входа и выхода из перемешивающего слоя, соответственно. Величина C переходит в соответствующее число Ляпунова при $T \rightarrow \infty$.

Числа Ляпунова (λ) – показатели, характеризующие устойчивость системы (математически – относящихся к ней странных аттракторов, см. ниже); если числа отрицательны, состояние системы устойчиво, если хотя бы одно из чисел положительно, то стационарное состояние системы неустойчиво.

Очень упрощая, можно сказать, что перемешивающий слой – та область фазового пространства, в котором неопределенность поведения объекта резко возрастает. В работах Г. Г. Малинецкого и соавторов (2000) области с подобными характеристиками называются областями со сверхбыстрой и малопредсказуемой динамикой или «джокерами» (*jockers*), а противоположные им по свойствам динамические области с медленной динамикой и хорошей предсказуемостью – «руслами» (*channels*), в которых неизбежно собираются множество изначально весьма различных траекторий. Последние области применительно к биологии можно сопоставить с креодами Конрада Уоддингтона (*Conrad Waddington*, 1964): «самоканализирующимися» траекториями развития организмов, которые определяются не только собственно генетической наследственностью, но и, например, ее эпигенетическим ландшафтом. При определенных условиях подобная канализация траекторий развития может выражаться в сходстве фенотипов при весьма различных генотипах, что может служить, например, причиной возникновения вавилонских гомологичных рядов у растений.

Соответственно, исходя из изложенных выше предпосылок, в большом обобщении любое развитие можно представить как чередование динамических и хаотических стадий (стадий перемешивающего слоя). В этом смысле необходимость чередования «сухих» и «влажных» фаз в рассматриваемых выше гипотезах зарождения жизни можно считать вполне обоснованной. В еще большем обобщении Д. С. Чернавский сопоставляет данную схему развития с гегелевской триадой «тезис→антитезис→синтез», где тезис и синтез соотносятся с динамическими стади-

ями, но с разным объемом содержащейся информации, а антитезис соответствует хаотической стадии: перемешивающему слою (джокеру).

Информационная теория индивидуальности

Если у Д. С. Чернавского и М. Левина индивидуальность агента или элемента информационной системы фактически возникает в момент [спонтанного] возникновения цели, то у Дэвида Кракауэра и коллег (*Krakauer D. et al.*, 2020) в информационной теории индивидуальности (ИТИ, *the information theory of individuality*) индивидуальность агента при определенных условиях возникает в многоуровневой системе, где есть поток информации между агентами, но также исключительно из формальных информационно-математических оснований.

Сама индивидуальность в ИТИ понимается как некая совокупность (агрегат) элементов, способная сохранять свою целостность во времени и распространять связанную с собой информацию из прошлого в будущее. Переформулировка одного из вариантов определения цели информационной динамической системы Д. С. Чернавского («целью является выбор такой информации, которая сохранится в будущем») дает общую платформу для ИТИ и рассмотренных выше целеполагающих подходов при рассмотрении возникновения цели и индивидуальности. В ИТИ индивидуальность в итоге обладает несколькими неожиданными характеристиками.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.