

П

Самая главная молекула

от структуры ДНК к биомедицине XXI века

МАКСИМ ФРАНК-КАМЕНЕЦКИЙ

ОБНОВЛЕННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ
ИЗДАНИЕ



АНО
АЛЬПИНА НОН-ФИКШН



Библиотека ПостНауки

Максим Франк-Каменецкий

Самая главная молекула.

**От структуры ДНК к
биомедицине XXI века**

«Альпина Диджитал»

2017

Франк-Каменецкий М.

Самая главная молекула. От структуры ДНК к биомедицине XXI века / М. Франк-Каменецкий — «Альпина Диджитал», 2017 — (Библиотека ПостНауки)

ISBN 978-5-9614-4522-0

Из всего, что нас окружает, самой необъяснимой кажется жизнь. Мы привыкли, что она всегда вокруг нас и в нас самих, и потеряли способность удивляться. Но пойдите в лес, взгляните так, будто вы их увидели впервые, на деревья, траву, цветы, на птиц и муравьев, и вас охватит чувство беспомощности перед лицом великой тайны жизни. Неужели во всем этом есть нечто общее, нечто такое, что объединяет все живые существа, будь то человек или невидимый глазом микроб? Что определяет преемственность жизни, ее возрождение вновь и вновь из поколения в поколение? Эти вопросы стары как мир, но только во второй половине XX века удалось впервые получить на них ответы, которые, в сущности, оказались не слишком сложными и, главное, ослепительно красивыми. О том, как их удалось получить и в чем они состоят, рассказывается в этой книге. Центральное место в науке молекулярной биологии, которая призвана дать ответ на вечный вопрос: «Что такое жизнь?», занимает молекула ДНК. О ней главным образом и пойдет речь. Большое внимание автор уделил тем вопросам, при решении которых особенно важную роль играют физика и математика. Это отличает данную книгу от множества других, посвященных ДНК.

ISBN 978-5-9614-4522-0

© Франк-Каменецкий М., 2017

© Альпина Диджитал, 2017

Содержание

| | |
|-----------------------------------|----|
| Предисловие | 7 |
| 1 | 9 |
| 1930-е годы | 9 |
| Фаговая группа | 11 |
| Эрвин Шрёдингер | 13 |
| Рентгеноструктурный анализ | 14 |
| Уотсон и Крик | 18 |
| 2 | 24 |
| Как делается белок | 24 |
| Генетический код | 28 |
| Универсален ли код? | 31 |
| Конец ознакомительного фрагмента. | 32 |

Максим Франк-Каменецкий

Самая главная молекула. От структуры ДНК к биомедицине XXI века

Дизайн обложки А. Стельмашук

© Франк-Каменецкий М., 2017

© НП «Редакционно-издательский дом «ПостНаука», 2017

© ООО «Альпина нон-фикшн», 2017

Все права защищены. Произведение предназначено исключительно для частного использования. Никакая часть электронного экземпляра данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети Интернет и в корпоративных сетях, для публичного или коллективного использования без письменного разрешения владельца авторских прав. За нарушение авторских прав законодательством предусмотрена выплата компенсации правообладателя в размере до 5 млн. рублей (ст. 49 ЗОАП), а также уголовная ответственность в виде лишения свободы на срок до 6 лет (ст. 146 УК РФ).

Предисловие

Из всего, что нас окружает, самой необъяснимой кажется жизнь. Мы привыкли, что она всегда вокруг нас и в нас самих, и потеряли способность удивляться. Но пойдите в лес, взгляните так, будто вы их увидели впервые, на деревья, траву, цветы, на птиц и муравьев, и вас охватит чувство беспомощности перед лицом великой тайны жизни. Неужели во всем этом есть нечто общее, нечто такое, что объединяет все живые существа, будь то человек или невидимый глазом микроб? Что определяет преемственность жизни, ее возрождение вновь и вновь, из поколения в поколение? Эти вопросы стары как мир, но только во второй половине XX века удалось впервые получить на них ответы. В сущности, ответы оказались не слишком сложными и, главное, ослепительно красивыми. О том, как их удалось получить и в чем они состоят, рассказывается в этой книге. Центральное место в науке молекулярной биологии, которая призвана дать ответ на вечный вопрос: «Что такое жизнь?», занимает молекула ДНК. О ней главным образом и пойдет речь. Большое внимание автор уделит тем вопросам, при решении которых особенно важную роль играют физика и математика. Это отличает данную книгу от множества других книг, посвященных ДНК.

У этой книги своя собственная биография. Первая ее версия под названием «Самая главная молекула» была напечатана издательством «Наука» в популярной серии «Библиотечка "Квант"» более 30 лет назад. Тиражи научно-популярной литературы в советское время были громадными, и 150 000 экземпляров книги быстро разошлись. Ее прочли многие школьники и студенты. Но и маститые ученые, в особенности физики и математики, нашли книгу полезной и интересной. Второе, существенно переработанное и дополненное, издание было выпущено «Библиотечкой "Квант"» в 1988 году опять громадным тиражом (130 000). Тогда же стали появляться переводы книги на иностранные языки под разными названиями. Первое англоязычное издание (для которого она была вновь существенно переработана и дополнена) было осуществлено в 1993 году нью-йоркским отделением немецкого издательства VCH. Под новым, непереводаемым на русский язык названием *Unraveling DNA* книга стала широко известна в читающем по-английски мире, в особенности после того, как в 1997 году американское издательство Addison-Wesley опубликовало второе, вновь переработанное и дополненное, издание в мягкой обложке, которое до сих пор регулярно допечатывается и распространяется издательством Perseus Books Publishing. Вышедшее в 2004 году в издательстве КДУ («Книжный дом "Университет"») третье русское издание книги под новым заглавием «Век ДНК» и опубликованное в 2010 году издательством «АСТ Пресс» под заголовком «Королева живой клетки» четвертое издание в значительной степени представляют собой авторский перевод на русский язык второго издания книги *Unraveling DNA*, причем в ходе их подготовки она была вновь существенно переработана и дополнена. Автор постепенно не только дополнял ее новым материалом, но и что-то выбрасывал, чтобы она не распухла.

Там, где это возможно, он избегал применения научных терминов. Но совсем без них обойтись невозможно. Основу жизни составляет большое число достаточно сложных молекул, и, не называя их, ни о чем рассказать было бы нельзя. Помощь в освоении терминологии призван оказать «Словарь терминов», помещенный в конце книги.

Она написана с таким расчетом, что ее не обязательно читать подряд. Главы в значительной степени независимы друг от друга. Читатель, которому не терпится познакомиться с биологическими и медицинскими аспектами молекулы ДНК, может опустить при первом чтении главы 3, 7, 8 и 9.

В течение прошедших со времени издания первой версии книги 30 с лишним лет она подвергалась существенной переработке приблизительно каждые 5 лет. И все же последняя переработка потребовала наибольших изменений. Внося многочисленные правки и дополне-

ния по сравнению с предыдущими изданиями, автор особенно остро ощутил, насколько ускорился в XXI веке темп развития науки о ДНК и в еще большей степени – темп проникновения этой науки и основанных на ней новых технологий в повседневную жизнь. В результате СПИД перестал означать смертный приговор, огромные успехи достигнуты в области профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. ДНК произвела подлинную революцию в криминалистике. С расшифровкой генома человека мы вступили в постгеномную эру.

Совсем недавно появилась подлинно революционная технология редактирования генома в живой клетке, сулящая как возможность полного искоренения многих заболеваний, уносящих множество жизней, таких как малярия, но и грозящая человечеству многими опасностями. Невероятный прогресс происходит на наших глазах в области методов терапии рака, в особенности в сфере иммунотерапии. Обо всем этом и о многом другом рассказано в новом издании книги.

Эта книга не могла бы быть написана без постоянной помощи и поддержки, которую я ощущал со стороны моей ныне покойной жены Аллы Воскобойник (1940–1985) в период подготовки первой версии книги, послужившей основой для последующих вариантов. Особой благодарности заслуживает В. К. Черникова, которая была редактором исходной версии и которая обучила меня секретам популяризации науки. Редактор издательства «Наука» Л. А. Панюшкина сделала очень много для публикации первых двух версий книги по-русски. Английские издания книги были бы невозможны, если бы мой друг Лев Ляпин не вложил свою душу в работу над переводом. Я глубоко признателен Чарлзу Дорингу, Эду Иммергуту и Кристине Иризарри за помощь в подготовке первого английского издания нью-йоркским отделением VCH. Лиза Адамс (книжное агентство Garamond, Ньютон, Массачусетс) взяла на себя труд быть моим книжным агентом и обеспечила успех второго английского издания. Я благодарен «ПостНауке» и ее лидеру Ивару Максутову за упорство и терпение, проявленное при переговорах со мной и с издательством «Альпина нон-фикшн», приведших к настоящему изданию.

*М. Д. Франк-Каменецкий,
сентябрь 2016 года,
Бостон, США*

1

От новой физики к новой биологии

Потрясающие вещи происходят в биологии. Мне кажется, Джим Уотсон сделал открытие, сравнимое с тем, что сделал Резерфорд в 1911 году.

Из письма Макса Дельбрюка Нильсу Бору от 14 апреля 1953 года

1930-е годы

В первой трети XX века наиболее значительные, революционные преобразования происходили в физике. Создание теории относительности и квантовой механики до основания потрясло эту старую науку, дав ей новый, неслыханной силы импульс к дальнейшему развитию как вглубь, в поисках универсальных физических законов, так и вширь, в смежные области.

Одной из главных вех на пути создания новой физики было открытие Резерфордом в 1911 году атомного ядра. Само существование атома Резерфорда находилось в вопиющем противоречии с основными законами классической физики. На смену старой физике пришла новая, квантовая физика, которая призвана была объяснить устойчивость атомов и их удивительные линейчатые спектры.

Эта теория, разработка которой была начата Планком, Эйнштейном и Бором, нашла замечательно ясную формулировку в 1926 году в виде знаменитого уравнения Шрёдингера. Квантовая механика не только позволила физикам решить все головоломки, которые накопились в области атомных спектров. Она поставила на прочный теоретический фундамент всю химию. Наконец-то был понят сокровенный смысл атомного номера в таблице Менделеева! Стал ясен истинный смысл валентности, выяснена природа химической связи, скрепляющей атомы в молекулах.

К началу 1930-х годов у физиков появилось ощущение всемогущества. И так, с атомами все ясно, с молекулами тоже, что там еще? Ага, непонятно, как устроено атомное ядро. Занялись ядром. «Ну, здесь вряд ли есть работа на всех, – считали лидеры. – Надо бы придумать что-нибудь покрупнее». И их взоры обратились к святым святым, к тому, о чем физики раньше не могли и помышлять, – к самой жизни. Не поможет ли новая физика разгадать тайну жизни? Или, может быть, наоборот, окажется, что жизнь противоречит квантовой механике, и тогда придется опять изобретать какие-то новые законы? Это было бы особенно интересно.

В то время молодой немецкий физик-теоретик Макс Дельбрюк искал себе занятие по вкусу. Он попробовал заняться квантовой химией, потом ядерной физикой. Интересно, конечно, но не очень. И вот, будучи на стажировке в Институте Бора в Копенгагене, он в августе 1932 года попал на лекцию Бора на международном конгрессе по световой терапии. Лекция называлась «Свет и жизнь». В ней Бор поделился своими мыслями о проблеме жизни в связи с последними достижениями квантовой механики. И хотя Дельбрюк в то время был полным профаном в биологии, лекция Бора так его вдохновила, что он твердо решил посвятить себя этой науке. Вернувшись в Берлин, Дельбрюк стал искать контакты с биологами. Ему повезло. В это время в Берлине работал русский генетик Николай Владимирович Тимофеев-Ресовский.

Дельбрюк стал собирать у себя дома друзей-физиков. Он приглашал Тимофеева-Ресовского, и тот часами обучал их своей науке – генетике. Рассказывая, Тимофеев-Ресовский, по своему обыкновению, бегал из угла в угол, словно тигр в клетке. Он говорил о математически

строгих законах Менделя, управляющих наследственностью. О генах и о замечательных работах Моргана, доказавших, что гены расположены цепочкой в хромосомах – маленьких червеобразных тельцах, находящихся в клеточных ядрах. Он говорил о плодовой мушке дрозофиле и о мутациях, т. е. об изменениях генов, которые можно вызвать рентгеновскими лучами. Этим последним вопросом он как раз занимался вместе с физиком-экспериментатором Циммером.

Дельбрюка крайне заинтересовала их работа. Вообще, в генетике было столько созвучного квантовой механике, что дух захватывало. Ведь квантовая механика принесла в физику дискретность, скачкообразность. Она также заставила серьезно относиться к случайности. И вот оказывается, что биологи тоже обнаружили дискретную неделимую частицу (ген), которая случайно переходит из основного состояния (генетики называют его «диким типом») в «возбужденное», «мутантное» состояние.

Что же такое ген? Как он устроен? Об этом часто спорили на вечерах у Дельбрюка. Тимофеев-Ресовский говорил, что, вообще-то, этот вопрос мало интересовал генетиков. Для них ген был тем же, чем для физиков электрон, – элементарной частицей наследственности.

«Вот, я вас спрошу, – сказал как-то Тимофеев-Ресовский, когда от него особенно настойчиво требовали ответа на вопрос об устройстве гена, – из чего состоит электрон?» Все рассмеялись. «Вот видите, так же смеются генетики, когда их спрашивают, из чего состоит ген». «Вопрос о том, что такое ген, выходит за рамки генетики, и его бессмысленно адресовать генетикам, – продолжал Тимофеев. – Вы, физики, должны искать ответ на него».

«Ну, все же, – настаивал Дельбрюк, – неужели нет никаких гипотез, пусть чисто умозрительных?» Тимофеев-Ресовский задумался на минутку и воскликнул: «Ну, как же! Мой учитель Николай Константинович Кольцов считает, что ген – это полимерная молекула, скорее всего, молекула белка». «Ну и что это объясняет?» – длинный Дельбрюк прямо-таки кричал на широкоплечего, могучего Тимофеева-Ресовского. «От того, что мы назовем ген белком, мы поймем, как гены удваиваются? Ведь главная-то загадка в этом! Ты же сам рассказывал нам, как в роду Габсбургов из поколения в поколение переходила характерная форма губы? Что делает возможным столь точное копирование генов в течение веков? Каков механизм? Разве химия дает нам такие примеры? Во всяком случае я никогда ничего подобного не слышал. Нет, тут нужна совершенно иная идея. Тут действительно таится загадка. Великая загадка. Возможно, новый закон природы. Сейчас главный вопрос – как к этому подступиться экспериментально».

Благодаря Тимофееву-Ресовскому Дельбрюк стал неплохо разбираться в генетике. Главное, его больше не смущала эта дьявольская терминология, как будто специально придуманная, чтобы отпугивать непосвященных. Раньше, когда ему случалось слушать выступления генетиков, он недоумевал, зачем им понадобилось придумывать специальный, тарабарский язык. Уж не жулики ли они? Ведь это уголовники изобретают свой особый жаргон, чтобы их преступные намерения не были понятны окружающим.

Знакомство с Тимофеевым-Ресовским изменило его отношение к генетикам. И даже знаменитая фраза, которой генетики особенно любят поражать непосвященных, «рецессивный аллель влияет на фенотип, только если генотип гомозиготен», стала казаться ему не только кристально ясной, но и прямо-таки красивой. «Черт возьми, – думал он. – А ведь и вправду иначе-то не скажешь!»

Фаговая группа

Великая тайна, скрывавшаяся за коротким словом «ген», окончательно пленила Дельбрюка. Как происходит удвоение или, опять-таки на жаргоне, репликация генов при делении клеток? В особенно сильное возбуждение пришел Дельбрюк, когда узнал о существовании бактериальных вирусов или, как их чаще называют, бактериофагов (буквально – «пожиратели бактерий»).

Эти удивительные частицы, которых и живыми-то не назовешь, вне клетки ведут себя просто как большие молекулы – из них даже выращивают кристаллы. Но когда вирус попадает в клетку, то через 20 минут клеточная оболочка лопаается, и из нее вываливается сотня абсолютно точных копий исходной частицы. Дельбрюка осенило, что на бактериофагах гораздо легче будет изучать процесс репликации (удвоения генов), чем на бактериях, не говоря уже о животных; возможно, удастся понять наконец как устроен ген. «Вот он – ключ к разгадке, думал Дельбрюк. – Это очень простое явление, гораздо более простое, чем деление целой клетки. Здесь нетрудно будет разобраться. В самом деле, надо посмотреть, как внешние условия будут влиять на воспроизводство вирусных частиц. Надо провести эксперименты при разных температурах, в разных средах, с разными вирусами».

Так физик-теоретик превратился в биолога-экспериментатора. Но мышление – мышление осталось чисто физическим. А главное – цель. Во всем мире не было другого человека, который занимался бы вирусами с единственной целью – раскрыть физическое строение гена.

В 1937 году Дельбрюк покинул нацистскую Германию. В этот знаменательный во многих отношениях год Рокфеллеровский фонд начал субсидировать работы по применению физических и химических идей и методов в биологии. Распорядитель фонда Уоррен Уивер посетил Берлин и предложил Дельбрюку переехать в США, чтобы целиком посвятить себя проблеме репликации бактериофагов. Уивер, сам получивший физико-математическое образование, ясно понимал значение работ, проводимых Дельбрюком. (Кстати, это он первым назвал новую область науки, финансовую поддержку которой стал оказывать Рокфеллеровский фонд, молекулярной биологией.) Разумеется, Дельбрюк поспешил воспользоваться предоставленной ему возможностью, так как жизнь в Германии становилась просто невыносимой.

В Америке Дельбрюк собрал вокруг себя горстку энтузиастов, заразившихся его идеей изучения природы наследственности на бактериофагах. Так возникла «фаговая группа». Шли годы, и участники фаговой группы все больше и больше узнавали о том, как протекает фаговая инфекция и как процесс воспроизведения фагового потомства зависит от внешних условий и т. д. Было проведено много замечательных исследований, в особенности в области изучения мутационного процесса у бактерий и бактериофагов. Именно за работы этого периода много лет спустя Дельбрюк был удостоен Нобелевской премии, и я подробно обсуждаю его важнейшую работу этого периода в главе 6. Но все эти исследования, казалось, даже не приближали к решению основной проблемы: проблемы физической природы гена.

Как часто бывает в науке, люди, объединившиеся для решения большой и очень важной задачи, постепенно занялись скрупулезным изучением частных вопросов, сделались масти-тыми специалистами в той или иной узкой области, но перестали видеть исходные цели. Так путники видят издали сияющие горные вершины, но по мере приближения к ним попадают в лесистые предгорья, откуда этих вершин уже не видно. К тому же эти леса изобилуют ягодами, грибами и прочими маленькими радостями.

Если долго бродить по предгорьям, то виденные издали снежные вершины постепенно начинают казаться миражом. Да, скорее всего, это были лишь облака, похожие на снежные горы. Но если это и в самом деле были горы, зачем туда спешить? Ведь здесь, в почти нехо-

женных лесах, так хорошо. Для того чтобы путники вновь вспомнили о главной цели, нужен зычный голос лидера.

И такой голос прозвучал – это был голос Эрвина Шрёдингера, автора основного уравнения квантовой механики.

Эрвин Шрёдингер

Об истории создания квантовой механики написаны горы научно-популярной и исторической литературы. Центральное место во всех этих книгах по праву занимает исполинская фигура Нильса Бора. Но возьмите любой учебник по квантовой механике. Вы увидите, что уравнение Шрёдингера – альфа и омега этой науки. Безусловно, квантовая механика, как и любая другая наука, создавалась усилиями многих замечательных ученых. Несомненно, на Шрёдингера радикальное влияние оказала гениальная догадка де Бройля о волнах материи. Все это так. Но решающий шаг сделал все же Шрёдингер. Он собрал воедино все накопленное до него, чтобы совершить скачок замечательной интеллектуальной смелости и силы.

Хотя имя Шрёдингера не столь известно широкой публике, как имена Эйнштейна и Бора, оно глубоко почитается в кругах физиков и химиков. В 1944 году вышла в свет его небольшая книжка под броским заголовком «Что такое жизнь?», в которой обсуждалась связь между новой физикой и генетикой. Поначалу книга не привлекла почти никакого внимания. Шла война, и большинство тех, кому адресована была эта книга, с головой ушли в научно-технические проблемы, от решения которых во многом зависел исход борьбы с гитлеровской Германией.

Но когда война кончилась, появилось много специалистов, особенно среди физиков, которым надо было все начинать с начала, снова искать себе место в мирной науке, – вот для них книга Шрёдингера оказалась как нельзя кстати.

В своей книжке (на русском языке она вышла впервые в 1947 году) Шрёдингер прежде всего дал очень ясное и сжатое изложение основ генетики. Физикам представилась уникальная возможность узнать (причем в блестящем изложении их прославленного коллеги), в чем же состоит суть этой затуманенной тарабарской терминологией и все-таки загадочно привлекательной науки. Но этого мало. Шрёдингер популяризовал и развил идеи Дельбрюка и Тимофеева-Ресовского о связи генетики и квантовой механики. Пока эти идеи выдвигались неизвестными физикам людьми, им не придавали особого значения. Но когда об этом заговорил сам Шрёдингер...

По признанию всех, кто в последующие годы штурмовал проблему гена, включая основных действующих лиц – Уотсона, Крика и Уилкинса, книга Шрёдингера послужила важным толчком к этому штурму. Шрёдингер был именно тем человеком, кто крикнул: «Вот они, сияющие вершины, посмотрите, они совсем уже близко. Что же вы мешкаете?»

Рентгеноструктурный анализ

Среди тех мест, где был услышан призыв Шрёдингера, особенно большую роль суждено было сыграть двум английским научным центрам – прославленной Кавендишской лаборатории в Кембридже, главой которой некогда был Резерфорд, и Королевскому колледжу в Лондоне. Здесь разыгрались завершающие сцены драмы, развязкой которой стало выяснение физической природы гена.

Место действия не было случайным. Именно в Великобритании сформировалась к тому времени (начало 1950-х годов) самая сильная в мире научная школа рентгеноструктурного анализа. И именно этот метод оказался тем инструментом, который помог физикам проникнуть в тайну жизни.

Квантовая механика явилась теоретическим фундаментом для понимания внутреннего строения окружающих нас веществ – атомов, молекул и всевозможных состоящих из них материалов, будь то кусок железа или кристалл обыкновенной поваренной соли. Но многообразие структур, которые могут получаться из атомов, необозримо. Как узнать, какова структура того или иного конкретного материала? Тут теория обычно мало помогает. Можно, конечно, выдвинуть те или иные предположения, но нельзя утверждать наверняка – слишком много мыслимых вариантов. Необходим экспериментальный метод, который позволял бы напрямую выяснить атомное строение вещества. Именно таким методом и является рентгеноструктурный анализ.

Рентгеновские лучи знакомы всем – ими просвечивают, если вы сломали ногу или заболели воспалением легких. Физическая природа этих лучей та же, что и у видимого света или у радиоволн. Это все разные варианты электромагнитного излучения, различающиеся только длиной волны. Для рентгеновских лучей характерна длина волны порядка 10^{-10} м. Расстояние между атомами в молекулах и кристаллах имеет тот же масштаб. Это обстоятельство навело немецкого физика Макса фон Лауэ на мысль, что при прохождении рентгеновских лучей через кристалл, в котором атомы расположены строго регулярно, должна возникать дифракционная картина, подобная той, которая наблюдается при прохождении видимого света сквозь дифракционную решетку.

Опыты, проведенные в 1912 году, полностью подтвердили эту догадку. Когда пучок рентгеновских лучей направили на кристалл, за которым поместили фотопластинку, то после проявления фотопластинки на ней обнаружили причудливую, но весьма регулярную систему пятен (рис. 1). Вскоре стало ясно, что по распределению пятен на рентгенограмме и по их яркости можно судить о взаимном расположении атомов или молекул, образующих кристалл, и в случае молекул – даже об их внутреннем строении. Так возник метод рентгеноструктурного анализа. Наибольший вклад в его развитие внесли британские ученые Генри (отец) и Лоуренс (сын) Брэгги. Рентгеноструктурный анализ позволил точно определить структуру всех минералов, а также бесчисленного множества молекул.

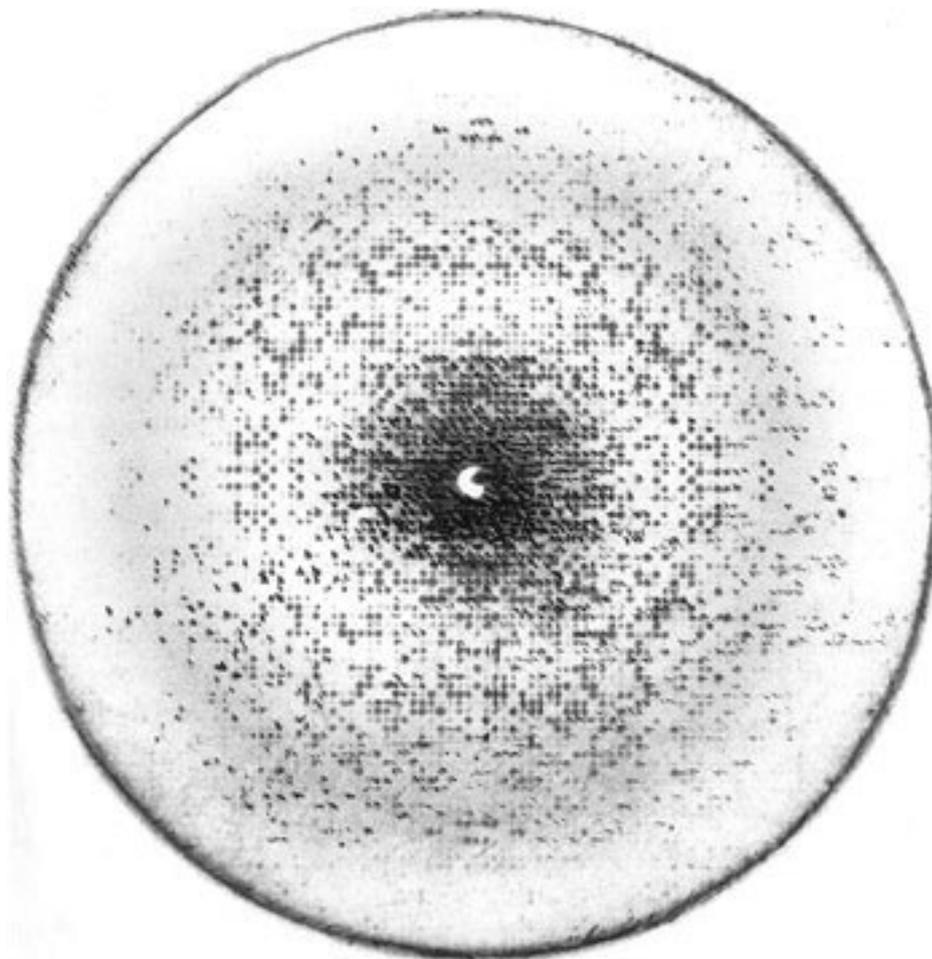


Рис. 1. Так выглядит рентгенограмма кристалла белка

Мало-помалу «рентгеноструктурики» переходили к все более сложным объектам исследования и наконец в 1930-е годы обратили свои взоры к биологическим молекулам. Однако после первых же попыток стало ясно, что решение задачи им пока еще не по плечу. Прежде всего из биологических молекул очень трудно получить кристаллы. Но даже если это удавалось, десятки тысяч атомов, входящих в каждую молекулу, создавали на рентгенограмме такой причудливый узор, что восстановить по нему координаты всей этой массы атомов было просто невозможно. Потребовались многие годы, пока ученые научились решать столь сложные задачи.

Преодолением этих трудностей занимались в Кавендишской лаборатории в довоенные и послевоенные годы. Усилия лаборатории, руководимой Лоуренсом Брэггом, были сосредоточены на определении пространственного строения белков. Это и понятно. В те годы все были убеждены, что главная молекула живой природы – молекула белка. В самом деле, ферменты, т. е. молекулы, проводящие в клетке всевозможные химические превращения, – это всегда белки. Белок представляет собой главный строительный материал клетки. Неудивительно, что всеобщим было убеждение, что и гены устроены из белка. Казалось несомненным, что путь к разгадке всех тайн жизни лежит через изучение строения белков.

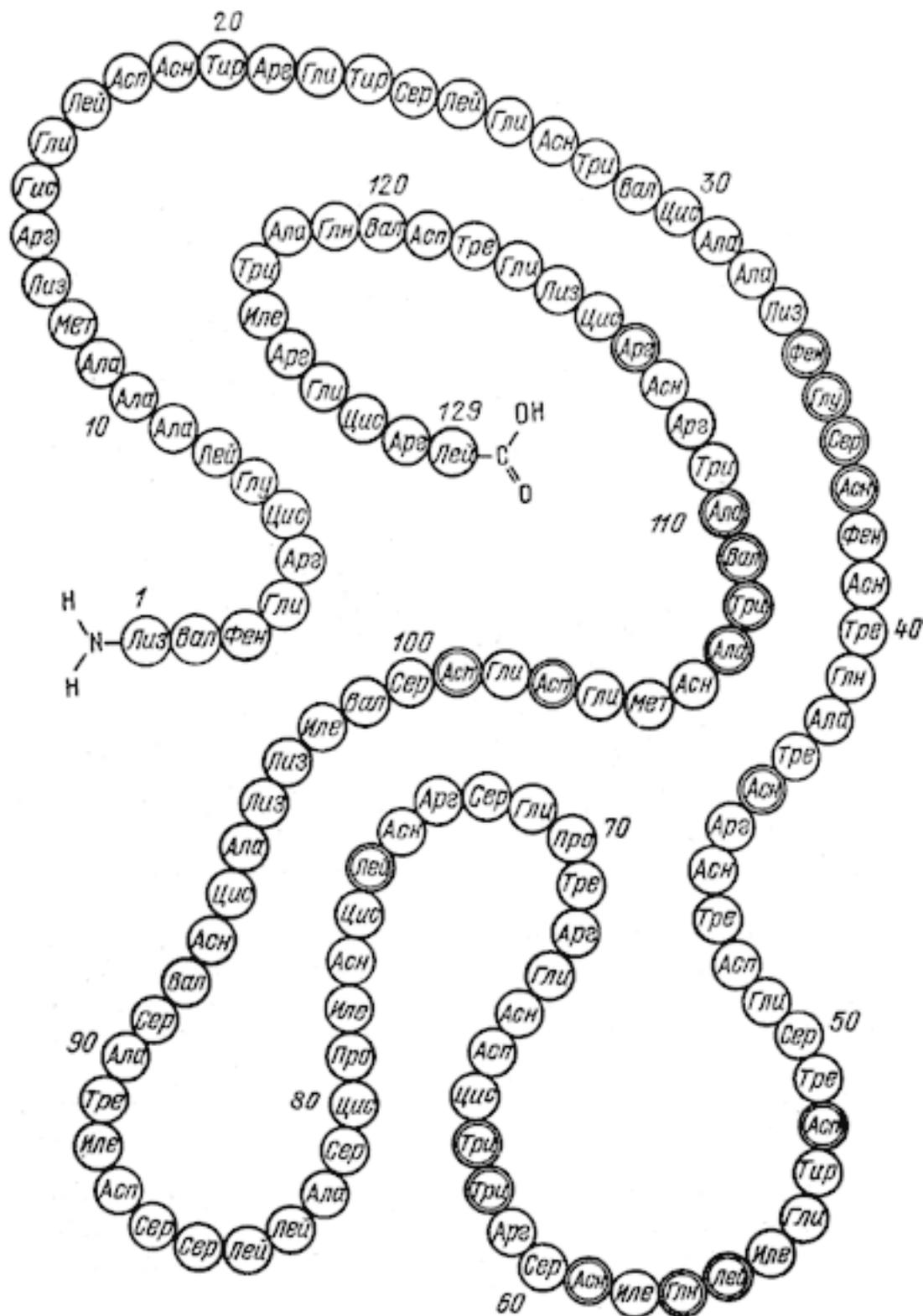


Рис. 2. Аминокислотная последовательность одного из белков (лизоцима).

Белок представляет собой полимерную молекулу, мономерными звеньями, «кирпичиками» которой служат аминокислотные остатки (рис. 2). Аминокислотные остатки располагаются всегда строго линейно, плечом к плечу, подобно солдатам, стоящим по стойке смирно. Но так устроен и биологически активный белок, и белок, нагретый, скажем, до 60 °С, когда он уже полностью теряет свою биологическую активность. Значит, одного химического строения белка, т. е. последовательности аминокислотных остатков, недостаточно для того, чтобы белок

был биологически активен. Необходима еще совершенно определенная укладка в пространстве групп, закодированных на рис. 2 в виде сокращенных названий аминокислот, которые на самом деле вовсе не кружочки и не шарики, а имеют каждая свою весьма причудливую форму. Вот за то, чтобы определять пространственную структуру всей молекулы белка по рентгенограммам типа приведенной на рис. 1, и велась затяжная борьба в стенах Кавендишской лаборатории. Лишь в середине 1950-х годов Джону Кендрию и Максиму Перуцу удалось добиться успеха – они научились определять трехмерную структуру белков. Это случилось уже после того, как была решена проблема устройства гена, – к чему, как оказалось, белки отношения вовсе не имеют.

Уотсон и Крик

Из тех, кто откликнулся на призыв Шрёдингера, двоим посчастливилось первыми подняться на вершину. Это были совсем еще юный воспитанник фаговой группы Джим Уотсон и не столь юный, но в то время мало кому известный сотрудник Кавендишской лаборатории Фрэнсис Крик.

Будучи одержим идеей узнать, как устроен ген, и считая, что фаговой группе эта задача не по плечу, Уотсон добился в 1951 году, чтобы его отправили поработать в Европу. Вскоре он осел в Кавендишской лаборатории, так как встретил там Крика, который был настроен так же по-боевому, как и он сам. Уотсон к тому времени уже был уверен, что ключ к разгадке тайны гена лежит вовсе не в определении структуры белка, а в выяснении структуры ДНК.

Вообще-то, молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты, а это неуклюжее название и кроется за сокращением ДНК, не была чем-то новым. Она была открыта в клеточных ядрах швейцарским врачом Фрицем Мишером еще в 1868 году. Затем было показано, что ДНК сосредоточена в хромосомах, и это, казалось бы, говорило о ее возможной роли в качестве генетического материала. Однако в 1920-х и 1930-х годах прочно утвердилось мнение, что ДНК – это регулярный полимер, состоящий из строго повторяющихся четверок мономерных звеньев (аденинового, гуанинового, тиминового и цитозинового), и поэтому эта молекула не может нести генетическую информацию.

Считали, что ДНК играет в хромосомах какую-то структурную роль, а гены состоят из белка, который входит в состав хромосом. Что же заставило Уотсона и Крика усомниться в справедливости концепции белковой природы гена? Главную роль здесь сыграла работа, законченная к 1944 году тремя американскими бактериологами из Рокфеллеровского университета во главе с О. Эвери. Эвери многие годы изучал явление генетической трансформации, открытое в опытах с пневмококками – возбудителями пневмонии (воспаления легких). Эти удивительные опыты состояли в следующем. Брели два вида пневмококков. Одни были способны вызывать болезнь, а другие – нет. Затем болезнетворные клетки убивали путем нагревания и к ним добавляли живые «безобидные» клетки. И вот оказалось, что некоторые из живых клеток после контакта с убитыми каким-то образом «научились» вызывать болезнь. Получалось, что живые клетки как-то трансформировались мертвыми клетками. Отсюда и название явления: *генетическая трансформация*. Было ясно, что в этих опытах что-то переходит из убитых бактерий к живым. Но что? На этот вопрос и удалось дать ответ Эвери и его соавторам. И хотя их работа была напечатана в медицинском журнале, ею заинтересовались скорее генетики, химики, физики, чем медики. В этой скрупулезно выполненной работе было показано, что при трансформации способность вызывать болезнь переносится от убитой бактерии к живой только с одним веществом – с ДНК. Ни белки, ни какие-либо другие составляющие клетки в передаче признака при трансформации никакой роли не играют. Собственно, эта работа Эвери теперь считается первой работой, в которой было доказано, что вещество наследственности, или гены, есть именно молекула ДНК.

Так что же, выходит, Эвери и его помощники, а вовсе не Уотсон и Крик первыми побывали на вершине?

Бесспорно, Эвери сделал очень важный шаг в нужном направлении, но до вершины он не добрался. Эйнштейн как-то сказал изумительные по своей глубине слова: «Лишь теория решает, что мы ухитряемся наблюдать». У Эвери не было в запасе ничего такого, что можно было бы назвать теорией, и он предпочел ограничиться сухим изложением фактов. Тем не менее несогласие его данных с концепцией белковой природы гена было очевидным.

Генетики оказались перед выбором – либо не поверить данным Эвери, либо признать, что веществом наследственности оказался не белок, как принято было считать, а ДНК. Опро-

вергнуть Эвери было трудно – в его работе просто-напросто не к чему было придраться. Но и от устоявшихся представлений о белковой природе гена отказаться было не так-то просто. Опытам Эвери было дано следующее объяснение: ДНК, конечно, никаких генов не содержит и содержать не может. Но она может вызывать мутации, т. е. изменять гены, которые, как им и положено, состоят из белка. Правда, ДНК оказалась весьма необычным мутагеном, вызывающим от опыта к опыту одни и те же мутации, в отличие от обычных мутагенов, которые вызывают мутации случайным образом, ненаправленно. Это не могло не заинтересовать генетиков, уже давно искавших способы направленного изменения наследственности. Так удалось спасти, казалось бы, уже испускавшую дух белковую теорию гена, но при этом генетики и все те, кто занимался проблемой химической (или физической) природы наследственности, вынуждены были наконец признать, что на ДНК следует обратить серьезное внимание.

Итак, работа Эвери заставила усомниться в том, что ДНК – это всего лишь полимерная молекула, выполняющая в хромосомах структурную роль. Стало ясно, что в ДНК есть что-то еще... Но – не более того. Той теорией, которая решила, что же на самом деле ухитрился наблюдать Эвери, была модель строения молекулы ДНК, придуманная Уотсоном и Криком в 1953 году.

Уотсон и Крик не имели собственных экспериментальных данных. Вообще, в то время в Кавендишской лаборатории, где работал Крик и стажировался Уотсон, никто не занимался ДНК. Ею занимались Морис Уилкинс и Розалинда Франклин в Королевском колледже в Лондоне.

Исследовать ДНК с помощью рентгеноструктурного анализа оказалось даже сложнее, чем белок. Молекулы ДНК как следует не кристаллизовались и давали весьма бедные рентгенограммы вроде той, что приведена на рис. 3. Нечего было даже пытаться решить с помощью таких рентгенограмм обратную задачу рентгеноструктурного анализа, т. е. научиться восстанавливать пространственную структуру молекулы, как это пытались сделать для белков Перуц и Кендрию.

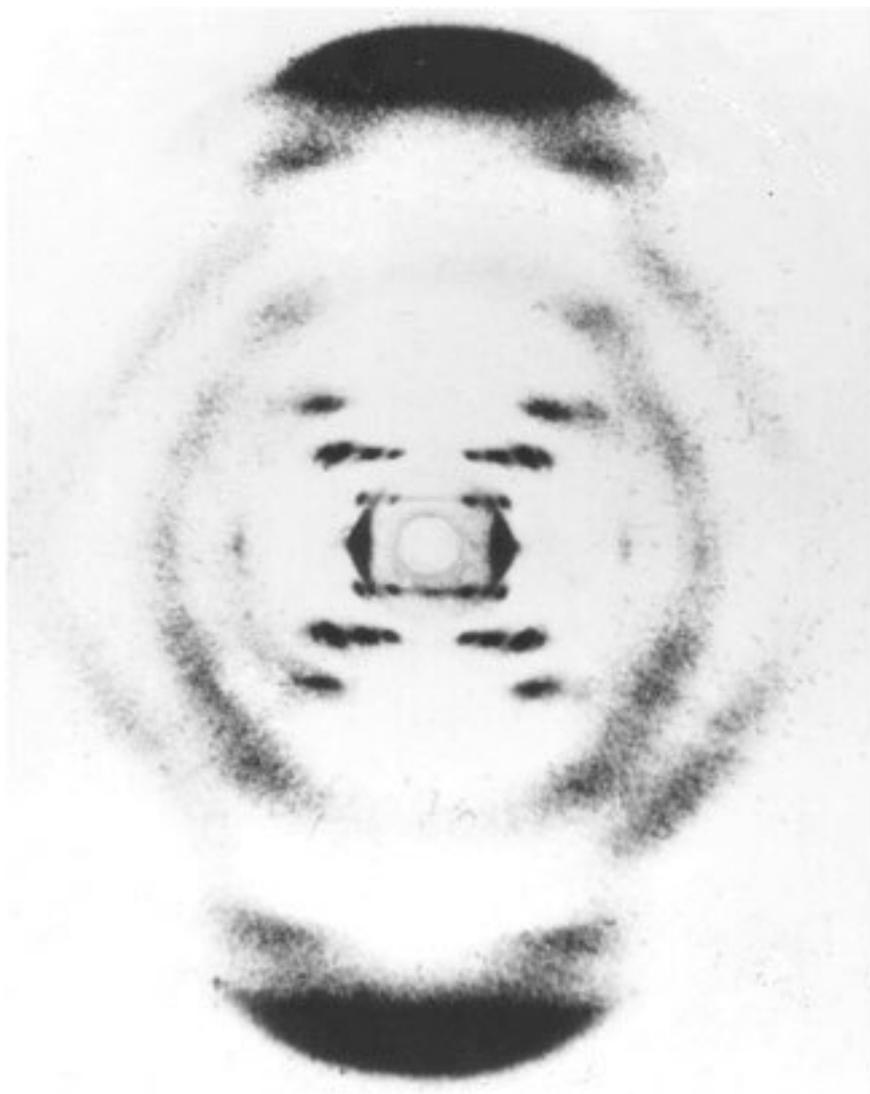


Рис. 3. Рентгенограмма ДНК. Такую рентгенограмму получила впервые Розалинда Франклин

Однако кое-какие очень важные параметры молекулы все же удалось извлечь. Эти параметры, полученные Р. Франклин, а также детали о химическом строении ДНК и были положены Уотсоном и Криком в основу их работы. То, как они действовали, больше всего походило на игру. Они знали, как устроены отдельные элементы – мономерные звенья ДНК. Из этих элементов, как из деталей детского конструктора, надо было собрать структуру, отвечающую рентгеновским данным. Результатом этой «игры» стало одно из величайших научных открытий в истории человечества.

Собственно, тому, что в результате получилось, посвящена вся эта книга. Мы постепенно расскажем обо всех главных особенностях строения молекулы ДНК и о том, к каким головокружительным последствиям в понимании основ явления жизни они привели и как возникшие в результате биотехнологии вторглись в нашу повседневную жизнь, произведя революцию в сельском хозяйстве, в криминалистике, в здравоохранении. Но сначала давайте выделим в модели Уотсона и Крика только ее суть, самую главную «изюминку».

Итак, согласно модели Уотсона и Крика, молекула ДНК состоит из двух полимерных цепочек. Каждая цепочка построена из звеньев четырех сортов – А (адениновое), Г (гуаниновое), Т (тиминное) и Ц (цитозинное). Последовательность звеньев в каждой цепи может быть

совершенно произвольна. Но эти последовательности в одной молекуле ДНК строго связаны друг с другом следующим принципом комплементарности, или дополнительности (рис. 4):

- против А должно быть Т,
- против Т должно быть А,
- против Г должно быть Ц,
- против Ц должно быть Г.

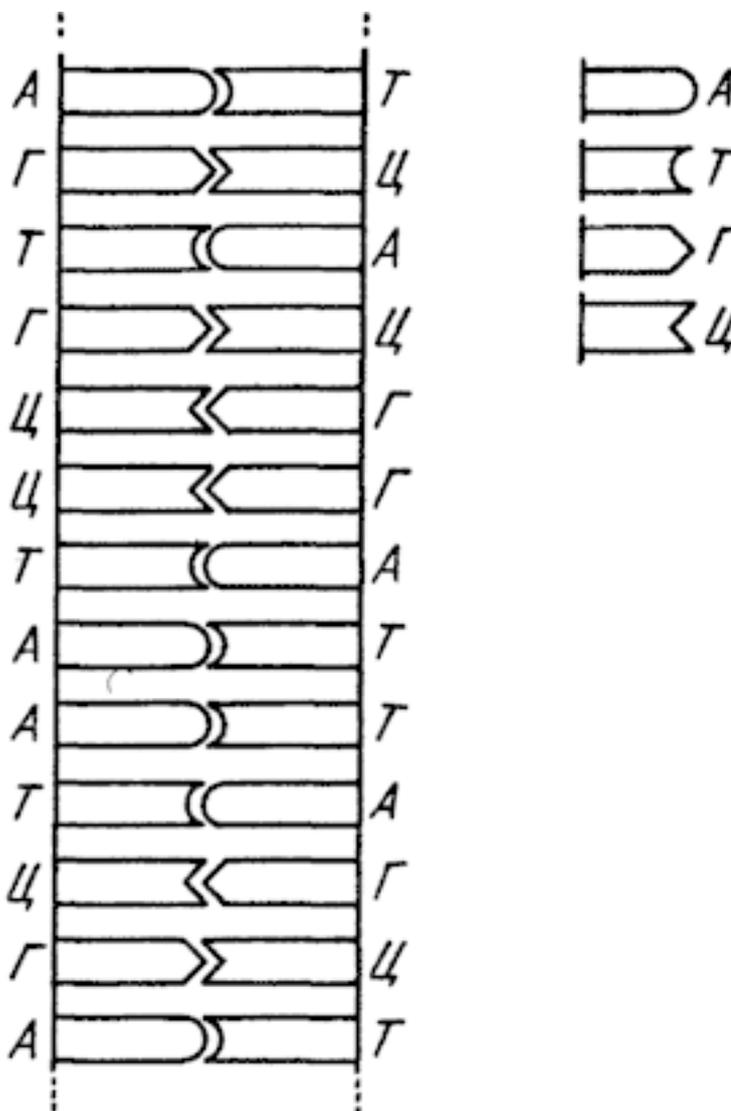


Рис. 4. Молекула ДНК похожа на веревочную лестницу, состоящую из перекладин двух типов – пар нуклеотидов А•Т и Г•Ц

В открытии этого правила комплементарности, которое и составляет главную «изюминку» модели Уотсона и Крика, очень большую роль сыграли данные о том, в каком соотношении встречаются в ДНК различные звенья, т. е. нуклеотиды. Данные эти были получены чуть ранее в замечательных химических работах Эрвина Чаргаффа.

Если внутри каждой полимерной цепочки атомы скреплены очень мощными ковалентными связями, то между комплементарными цепями действуют сравнительно слабые взаимодействия, подобные тем, которые удерживают молекулы друг возле друга в кристаллах.

Самой замечательной особенностью модели Уотсона—Крика было то, что она необыкновенно изящно решала самую главную проблему – проблему репликации гена. Если мы раз-

ведем в стороны две цепи, а потом на каждой наростим, согласно принципу комплементарности, по новой цепи, то получим из одной молекулы ДНК две, причем обе будут идентичны исходной (рис. 5).

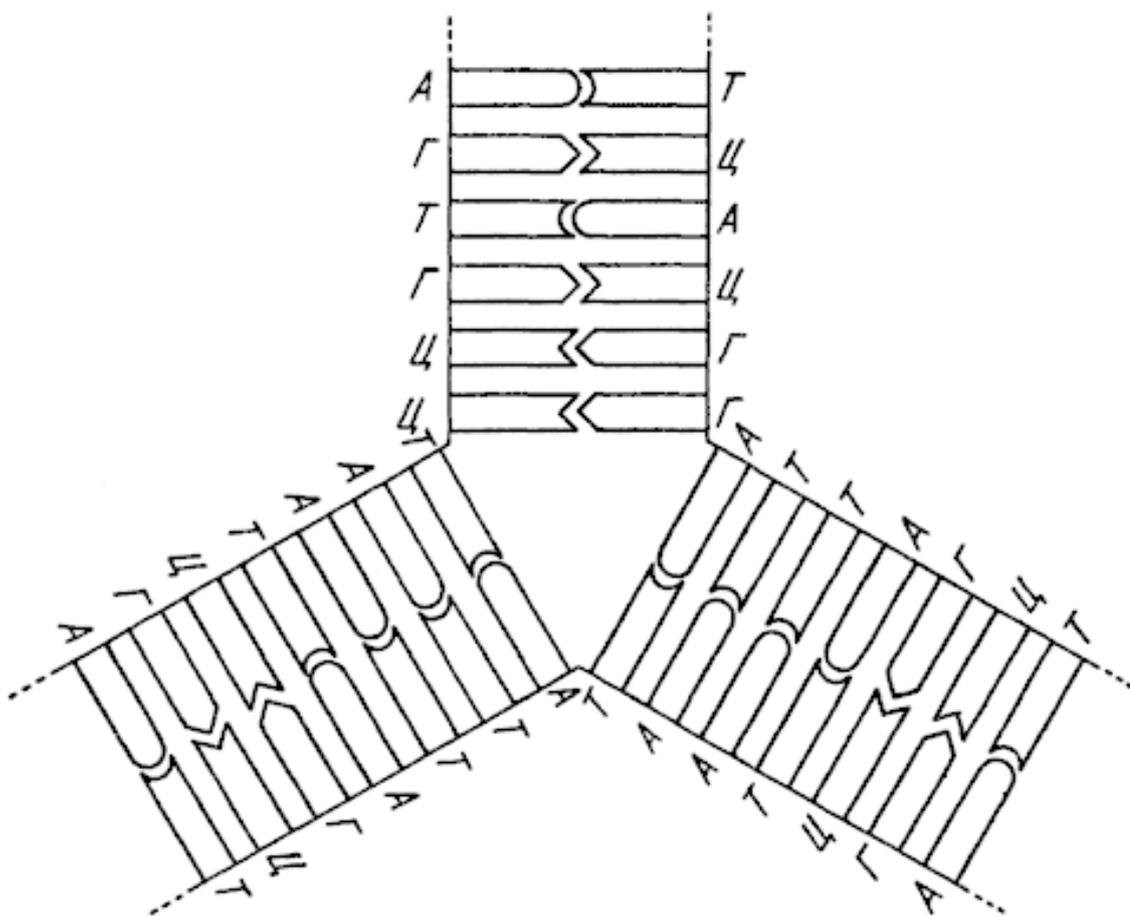


Рис. 5. Так, согласно Уотсону и Крику, происходит процесс репликации ДНК, в результате которого из исходной молекулы, изображенной на рис. 4, получаются две абсолютно такие же молекулы

Можно представить себе, в какое возбуждение пришел Дельбрюк, когда получил от Уотсона письмо, содержащее наконец-то решение загадки удвоения гена. Он сразу и безоговорочно поверил в предложенную модель. Под впечатлением письма Уотсона Дельбрюк и написал Бору те слова, которые взяты эпиграфом для этой главы.

Не только Дельбрюк, очень многие были сразу покорены красотой модели Уотсона и Крика. И хотя некоторые генетики продолжали фанатично держаться за белки, их единственным аргументом осталось такое общее соображение: не может быть, чтобы такая сложная штука, как жизнь, была в своей основе устроена столь просто. Аргумент, прямо скажем, не из сильных.

Так было установлено, что ДНК является самой главной молекулой живой природы. Нет, новых законов физики в биологии не обнаружили. Но центральную проблему, проблему строения гена, решить удалось.

Теперь, более полувека спустя, можно констатировать, что открытие структуры ДНК сыграло в развитии биологии такую же роль, как в физике – открытие атомного ядра. Выяснение строения атома привело к рождению новой, квантовой физики, а открытие строения ДНК привело к рождению новой, молекулярной биологии. Но на этом параллель не заканчивается. Чисто теоретические, фундаментальные исследования атома позволили человеку овладеть

практически неисчерпаемым источником энергии и радикально изменили нашу повседневную жизнь благодаря компьютеру, Интернету, мобильному телефону. Развитие молекулярной биологии открыло возможность неслыханным образом вмешиваться в свойства живой клетки, направленно изменять наследственность. Это уже начинает оказывать не менее радикальное воздействие на жизнь людей, чем овладение энергией атомного ядра и всеобщее распространение Интернета. Мы уже вступили в век ДНК.

2

От ДНК к белку

Как делается белок

Далекие от науки люди часто ворчат, что, мол, новые теории порождают больше вопросов, чем дают ответов. Это действительно так. Непонятно только, что здесь плохого. В действительности чем больше вопросов порождает новая теория, тем она ценнее. Ведь вопросы-то тоже новые – те, которые никому не приходили в голову, а подчас и не могли быть даже сформулированы до возникновения теории. В этом отношении модели ДНК Уотсона и Крика принадлежит, пожалуй, абсолютный рекорд. История науки едва ли знает еще теорию, которая породила бы столько новых вопросов. И каких вопросов! Они касались самой сути явления жизни. Самый первый и самый главный вопрос был поставлен уже в 1954 году известным физиком-теоретиком Георгием (Джорджем) Гамовым.

Судьба Гамова во многом похожа на судьбу Дельбрюка. Гамов прославился в 1928 году, когда создал теорию альфа-распада, основанную на идее квантового туннелирования. В 1934 году, после нескольких неудачных попыток сбежать из СССР, он наконец, став невозвращенцем из командировки в Европу, сумел покинуть родину и осел в США. Как и в Германии при Гитлере, жизнь в СССР при Сталине стала к тому времени невыносимой. Ближайшие друзья Гамова, блестящие физики Матвей Бронштейн и Лев Ландау, были арестованы во время Большого террора 1937–1938 годов. Бронштейн был расстрелян, а Ландау чудом спасся, проведя год в застенках НКВД в качестве «немецкого шпиона». Ландау был освобожден в значительной степени благодаря беспрецедентному и отчаянно смелому заступничеству другого великого физика, Петра Капицы. (Капица и Ландау впоследствии были удостоены Нобелевской премии.) Если бы Гамов не сбежал, он наверняка тоже попал бы в жернова НКВД.

В 1948 году Гамов выдвинул теорию, согласно которой в начале мироздания был гигантский взрыв, произошедший около 14 миллиардов лет назад. Теория утверждала, что от начального взрыва должно было дойти до наших дней электромагнитное излучение, и предсказывала спектр этого излучения. С легкой руки советского астрофизика И. С. Шкловского предсказанное Гамовым излучение получило название «реликтовое». Поначалу теория Большого взрыва казалась слишком экстравагантной, и мало кто в нее поверил. Но в 1965 году два американских радиоинженера, Роберт Вильсон и Арно Пензиас, случайно обнаружили излучение, равномерно поступающее со всех концов Вселенной, которое обладало всеми свойствами предсказанного Гамовым реликтового излучения. Теория Большого взрыва получила полное признание.

В 1954 году, вскоре после открытия двойной спирали ДНК, Гамов вновь выступил с кардинально новой идеей, на сей раз в области биологии. Как известно, рассуждал Гамов, основными рабочими молекулами в клетке являются белки. Всеми химическими превращениями в клетке ведают белки-ферменты. Почти весь строительный материал клетки также белковой природы. Даже хромосомы лишь наполовину состоят из ДНК, а наполовину – из белка. Значит, работа клетки определяется набором белков в ней.

Отдельная молекула белка может содержать от десятков до нескольких сотен мономерных звеньев. Но если взять все белки клетки и расчленить их на отдельные звенья, то окажется, что наберется всего 20 типов аминокислот. Собственно, разновидностей аминокислот как химических соединений может быть бесчисленное множество, и химики могут, в принципе, синтезировать любые аминокислоты. Но живая природа использует только 20 вполне

определенных аминокислот, которые поэтому получили название природных, или канонических. Этот набор из 20 аминокислот абсолютно одинаков, универсален для всей живой природы на Земле. Возьмете ли вы самую ничтожную букашку или самого мудрого корифея, вы обнаружите в них один и тот же набор аминокислот. Чем же отличается букашка от корифея? Отличие заключается в том, какие цепочки образуют аминокислоты. Иными словами, оно сводится к последовательностям аминокислотных остатков в белках.

Чем же определяются последовательности белков? Ответ классической генетики на такой вопрос звучал очень формально: эти последовательности задаются генами. Как именно? Ничего вразумительного классическая, или, как ее еще часто в достаточной степени справедливо называли, формальная, генетика ответить на этот вопрос не могла.

Вот на этот главный вопрос, утверждал Гамов, теперь после работы Уотсона и Крика, имеется четкий и ясный ответ. Аминокислотные последовательности всех белков клетки определяются последовательностью звеньев в одной из двух комплементарных цепочек ДНК. Эти звенья ДНК, называемые *нуклеотидами*, бывают, как уже говорилось в предыдущей главе, четырех типов (А, Т, Г и Ц). Таким образом, информация о последовательности 20 типов аминокислотных остатков в белках записана в ДНК в виде последовательности нуклеотидов четырех типов. Значит, провозгласил Гамов, клетка должна обладать словарем, переводящим четырехбуквенный текст ДНК в двадцатибуквенный текст белков! Так родилась идея генетического кода.

Тут же возник целый каскад вопросов. Каким образом код реализуется, т. е. где в клетке и при помощи чего происходит перевод ДНКового текста на белковый язык? Как получается, что длинный нуклеотидный текст ДНК дает в конечном счете сравнительно короткие белковые цепи? Наверное, ДНКовый текст состоит из отдельных «предложений», каждое из которых отвечает одному белку? Так, может быть, эти «предложения» и есть гены классической генетики? А что между ними? Что играет роль «точек», разделяющих «предложения»? Иными словами, чем отличаются в физическом, химическом, т. е. в молекулярном, смысле сами гены от промежутков между ними? Ну и наконец, каков же он, генетический код, этот словарь живой клетки?

Небольшая по численности, разбросанная по разным лабораториям мира, но преисполненная боевого духа армия ученых приступила к штурму новых высот. Вел незримые полки Фрэнсис Крик. Он был в те годы признанным лидером среди молекулярных биологов. За период с 1954 по 1967 год на все основные вопросы были получены ответы. Совокупность этих ответов впоследствии стали называть *центральной догмой* молекулярной биологии. Не все из полученных ответов, казавшихся найденными раз и навсегда, выдержали испытание бурных 1970-х годов. И все же эти ответы, хотя они и перестали быть догмой, и по сей день являются фундаментом, на котором строится все здание молекулярной биологии.

Прежде всего никаких особенностей в химическом строении ДНК, которые отличали бы одни участки от других, обнаружено не было. По всей своей длине молекула ДНК представляет собой непрерывную последовательность нуклеотидных звеньев четырех типов: А, Т, Г и Ц. В этом смысле ДНКовый текст отличается от типографского текста, в котором есть точки, запятые, промежутки между словами. ДНКовый текст – это непрерывная последовательность букв. Роль «знаков препинания» играют сами же буквы. Это особые последовательности нуклеотидов, расположенные между участками, последовательности которых отвечают аминокислотным последовательностям в белках. Отдельный такой участок стали называть *геном*.

Итак, ген – это часть ДНКового текста, которая содержит информацию об аминокислотной последовательности одного белка. Теперь «элементарная» частица наследственности, о которой спорили когда-то Дельбрюк и Тимофеев-Ресовский, приобрела совершенно конкретный молекулярный, атомный смысл. Оказалось, что ген – вовсе не «неделимая частица»,

а построен из сотен нуклеотидов. Вот нуклеотиды – это уже действительно элементарные частицы генетического материала – мономерные звенья полимерной молекулы ДНК.

Как же ген порождает белок? Это происходит в два этапа. На первом этапе, который получил название *транскрипции*, специальный фермент узнает последовательность нуклеотидов, расположенную между генами (эту последовательность называют промотором), и, двигаясь вдоль гена, снимает с него копию в виде молекулы РНК.

Молекула рибонуклеиновой кислоты, что и скрывается за сокращением РНК, весьма сходна по своему химическому строению с молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты, т. е. ДНК. Она тоже представляет собой полимерную цепочку, построенную из мономерных звеньев – нуклеотидов. Как и ДНК, РНК строится из нуклеотидов четырех типов. Их химические формулы, которые, следует признать, выглядят довольно устрашающе, приведены на рис. 6. Чем отличаются нуклеотиды ДНК от нуклеотидов РНК? Для Ц, А и Г это отличие состоит только в том, что в каждом из них самая нижняя и самая правая ОН-группа заменяется в ДНК на Н (отсюда и приставка «дезокси»). Случай уридинового нуклеотида (У) несколько сложнее, так как для него при переходе к ДНК не только происходит замена ОН на Н, но и в шестичленном кольце водород в верхней группе СН заменяется на метильную группу СН₃. Этим и объясняется отличие в названиях РНКового нуклеотида (уридиновый) и ДНКового (тимидиновый), хотя они очень похожи друг на друга и оба служат партнерами А при образовании комплементарных пар.

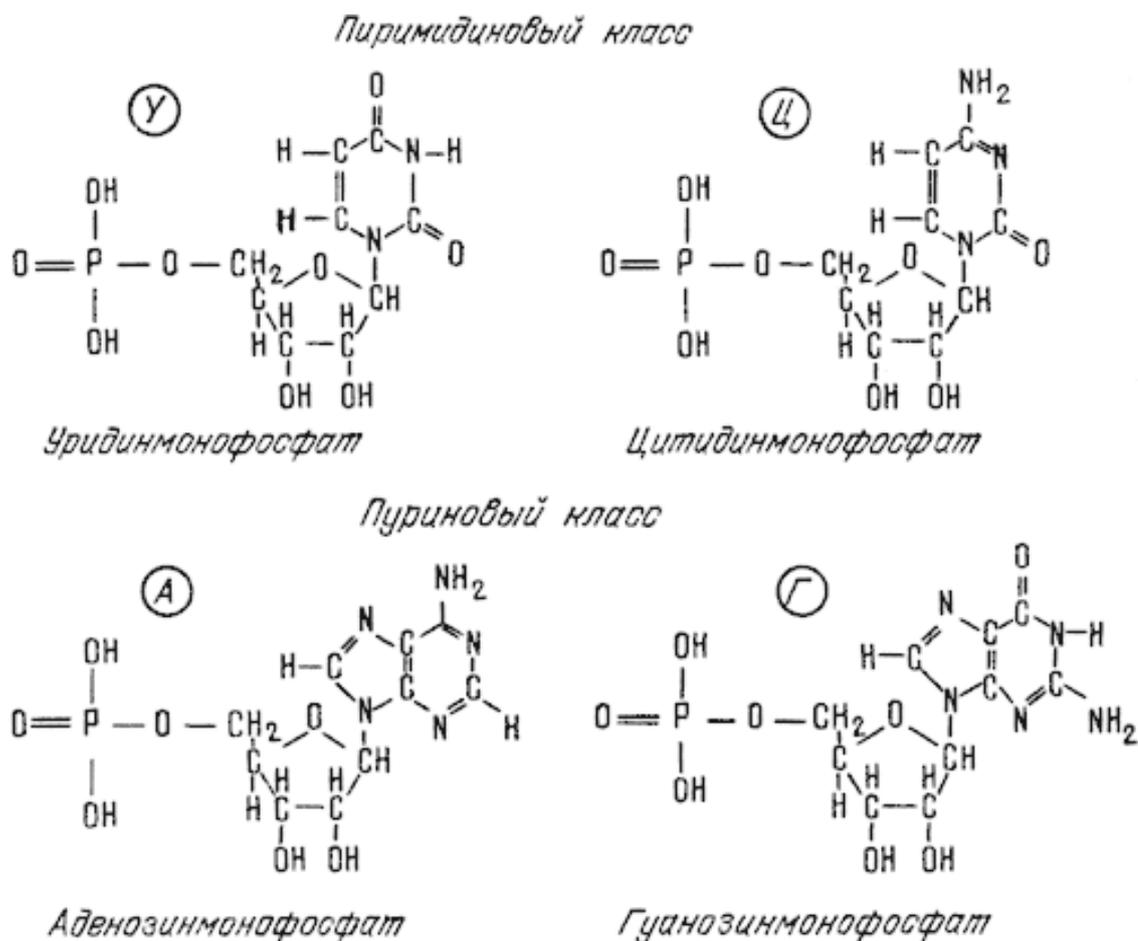


Рис. 6. Полные химические формулы мономерных звеньев РНК-нуклеотидов (известных также под названием нуклеозидмонофосфатов, сокращенно НМФ). Сверху приведены пиримидиновые нуклеотиды (У и Ц), а снизу – пуриновые (А и Г). Нуклеотиды, входящие в состав ДНК, отличаются тем, что у них вместо правой нижней группы ОН стоит просто Н. Поэтому

ДНКовые нуклеотиды называют дезоксирибонуклеозидмонофосфатами и обозначают как дНМФ. Кроме того, в ДНК вместо уридинового нуклеотида входит тимидиновый, у которого верхняя СН-группа в кольце заменена на группу СН₃

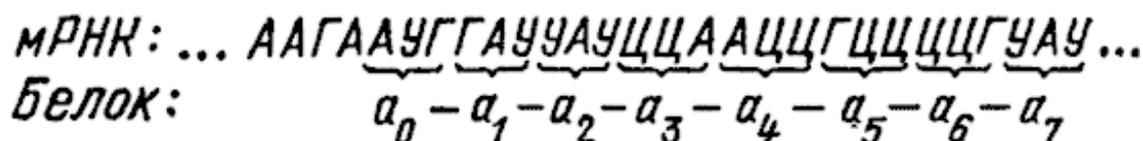
Копирование гена происходит по тому же правилу комплементарности, по которому идет репликация ДНК, только роль, которую играет в ДНК Т, в РНК играет У. Синтез РНК ведется по одной из двух комплементарных цепей гена. Фермент, ведущий синтез, т. е. осуществляющий процесс транскрипции, называется РНК-полимеразой.

Итак, РНК-полимераза снимает с участка длинной молекулы ДНК (с гена) копию в виде матричной РНК (мРНК). Этот РНКовый отпечаток гена используется на втором этапе синтеза белка, в процессе, получившем название *трансляция*. Собственно, этот этап является решающим, именно здесь вступает в силу генетический код.

Процесс трансляции очень сложен, в нем принимает участие множество действующих лиц. Главное из них – рибосома. Рибосома – это самый сложный агрегат, построенный из сотен различных белков и молекулы РНК. Имеется в виду не та РНК, которая служит матрицей для синтеза белка на рибосоме, а другая, рибосомальная РНК (рРНК), которая является неотъемлемой частью рибосомы. Чтобы эти два класса РНК отличать друг от друга, рибосомальную РНК обозначают как рРНК, а матричную – мРНК. Рибосома – это молекулярный компьютер, переводящий тексты с нуклеотидного языка ДНК и РНК на аминокислотный язык белков. Этот узкоспециализированный компьютер работает только по одной программе, название которой – *генетический код*.

Генетический код

На рубеже 1950-х и 1960-х годов Фрэнсис Крик и его сотрудники выяснили основные свойства генетического кода. Было доказано, что код триплетный, т. е. одной аминокислоте соответствует последовательность из трех нуклеотидов на мРНК. Эта тройка нуклеотидов была названа *кодоном*. Текст, записанный в мРНК, считывается рибосомой последовательно, кодон за кодоном, начиная с некоторого начального иницилирующего кодона по следующей схеме:



На этой схеме $a_0, a_1 \dots$ обозначают аминокислотные остатки белка. Напомним, что их может быть 20 типов. А сколько типов кодонов? Легко подсчитать, что всего существует $4^3 = 64$ различных кодона. Так что же, не всякому кодону соответствует аминокислота? Да, не всякому.

Но таких бессмысленных, или незначащих, кодонов очень немного, и они выполняют специальную функцию – служат стоп-сигналами, обозначают конец белковой цепи. Поэтому их еще называют терминирующими кодонами. Подавляющее же большинство кодонов соответствует какому-либо аминокислотному остатку. А это значит, что код вырожден – большинству, если не всем, аминокислотным остаткам должно отвечать несколько кодонов.

К 1961 году стало ясно, что код триплетный, вырожденный и неперекрывающийся (т. е. считывание происходит кодон за кодоном) и что он содержит иницилирующие и терминирующие кодоны. Дело было за тем, чтобы установить соответствие каждого аминокислотного остатка конкретным кодоном и узнать, какие кодоны обозначают начало и конец синтеза белковой цепи. Было совершенно ясно, что именно для этого требуется. Нужно «только» прочесть параллельно два текста – ДНКовый (или РНКовый) текст гена и аминокислотный текст соответствующего этому гену белка. Затем сравнить эти два текста – и дело сделано.

Вспомним, что именно так были когда-то расшифрованы египетские письмена. Но беда в том, что если белковые последовательности к этому времени умели расшифровывать, то ни последовательности ДНК, ни последовательности РНК читать не умели. Поэтому пришлось пойти по иному пути.

Представьте себе, что вместо Розеттского камня, на котором один и тот же текст был написан египетскими иероглифами и по-гречески, откопали бы во время наполеоновского похода в Египет живого древнего египтянина. Тогда не потребовался бы гений Шампольона, чтобы составить французско-древнеегипетский словарь. Достаточно было бы показывать египтянину различные предметы, а он рисовал бы соответствующие иероглифы.

Именно этим принципом дешифровки кода и воспользовались американский биохимик и генетик из Национального института здравоохранения Маршалл Ниренберг и его немецкий постдок¹ Генрих Маттеи. Ведь клетки-то знают код! Значит, надо предложить им распознавать разные последовательности нуклеотидов, лишь бы было точно известно, что это за последовательности. К этому времени как раз научились синтезировать кое-какие искусственные РНК (но отнюдь еще не любые!). Ниренберг и Маттеи использовали не живые клетки, а клеточные экстракты, которые сохраняли способность синтезировать белок на РНК. Эти экстракты не

¹ Постдокторантура (постдокторат, постдок) – в странах Западной Европы, Америки, в Австралии научное исследование, выполняемое ученым, недавно получившим докторскую степень PhD.

умели, разумеется, многого другого, что умеет делать клетка, но важно лишь одно – они были способны синтезировать белок по внесенной извне РНК. Такие экстракты называли бесклеточной системой.

Ниренберг и Маттеи получили экстракт из кишечной палочки и добавили к нему искусственную РНК, состоящую только из урацилов. Так бесклеточной системе был задан первый вопрос: «Какой аминокислоте соответствует кодон УУУ?» Ответ был однозначен: «Кодону УУУ отвечает фенилаланин». Этот ответ, о котором Ниренберг сообщил на Международном биохимическом конгрессе в Москве в 1961 году, произвел настоящую сенсацию. Путь к расшифровке кода был открыт!

Очень быстро удалось сделать подобный перевод для многих аминокислот. Однако определять последовательность нуклеотидов в искусственных мРНК было довольно трудно. В то время еще не умели синтезировать даже короткие фрагменты с заданной последовательностью. Умели лишь получать полинуклеотиды со случайной последовательностью из смеси мономеров, да и то не из любой смеси. Начали думать, как попытаться иными способами расшифровывать кодоны. Но неожиданно произошел новый прорыв, и ситуация резко изменялась.

Мы видели, что у истоков проблемы кода стоял физик, общие свойства кода были выяснены генетическими методами, после чего за дело взялись биохимики. Окончательно проблема была решена, когда на помощь биохимикам пришли химики-синтетики. Главный вклад внес Хар Гобинд Корана.

К 1965 году Корана научился синтезировать короткие фрагменты РНК с заданной последовательностью – сначала двойки (динуклеотиды), а потом тройки (тринуклеотиды). Из таких двоек и троек с помощью ферментов синтезировали длинные полинуклеотиды, в которых эти двойки или тройки повторялись много-много раз. Затем полинуклеотиды со строго определенной и известной последовательностью добавляли в бесклеточную систему и определяли их соответствие белковым цепям.

А к 1967 году расшифровка генетического кода была окончательно завершена. Этот код изображен на рис. 7. В центральном круге таблицы обозначены первые нуклеотиды кодонов, в следующем – вторые, а затем – третьи. На внешней части круга указаны соответствующие кодонам аминокислотные остатки.

Символ Тер обозначает терминирующие кодоны. А где же иницирующие кодоны? Специальных иницирующих кодонов не существует. Эту роль в определенных условиях играет кодон АУГ, обычно отвечающий аминокислоте метионину.

Даже беглого взгляда на рис. 7 вполне достаточно, чтобы заметить определенную закономерность. Врожденность кода носит явно не случайный характер; то, какой аминокислоте будет соответствовать данный кодон, определяют главным образом два первых нуклеотида. Каков третий нуклеотид – не так уж важно, т. е., хотя код и триплетный, главную смысловую нагрузку несет дублет, стоящий в начале кодона. Иными словами, код квазидуплетный.

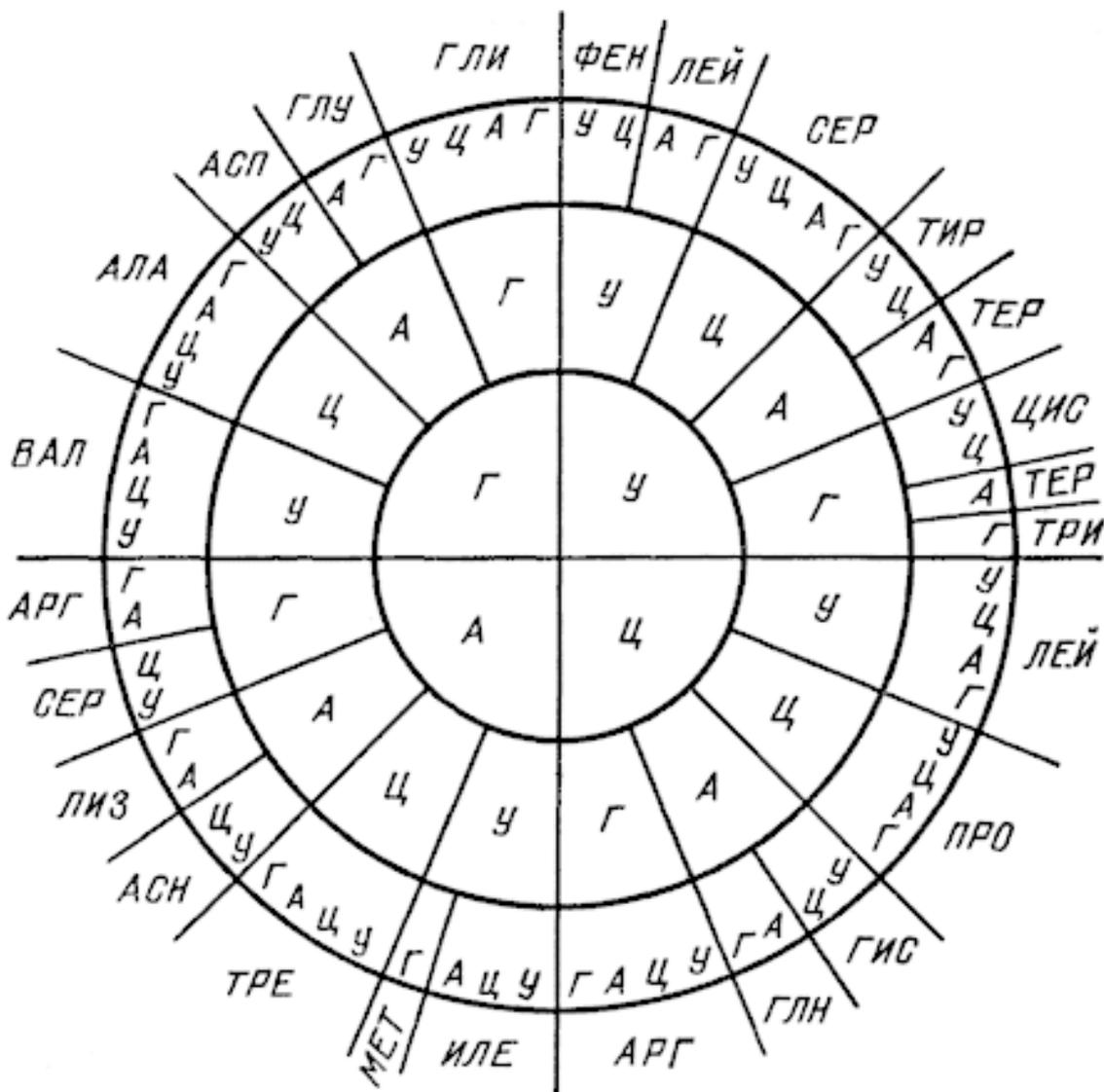


Рис. 7. Генетический код. Первая буква кодона расположена в центральном круге, вторая – в первом кольце и третья – во втором. В наружном кольце записаны сокращенные названия аминокислот

Эта главная особенность кода была замечена еще на самой ранней стадии его расшифровки. Конечно, дублетами нельзя закодировать все 20 аминокислот, так как различных дублетов может быть всего $4^2 = 16$. Поэтому третий нуклеотид в кодоне должен нести некоторую смысловую нагрузку.

Существует, однако, правило, которому код подчиняется почти строго. Чтобы его сформулировать, нам надо вспомнить, что четыре нуклеотида – урациловый, цитозинный, адениновый и гуаниновый – принадлежат по строению к двум разным классам – пиримидиновому (У и Ц) и пуриновому (А и Г) (рис. 6). Так вот, правило вырожденности кода можно сформулировать следующим образом: если два кодона имеют два одинаковых первых нуклеотида и их третьи нуклеотиды принадлежат к одному классу (пуриновому или пиримидиновому), то они кодируют одну и ту же аминокислоту.

Взгляните еще раз на таблицу кода (рис. 7), и вы убедитесь, что это правило выполняется очень хорошо. Но два исключения все же существует. Если бы сформулированное выше правило выполнялось совсем строго, то кодон АУА должен был бы отвечать метионину, а не изолейцину, а кодон УГА – триптофану, а не быть сигналом окончания синтеза.

Универсален ли код?

«Но позвольте, – вправе спросить читатель, – ведь бесклеточная система получена из конкретного организма. Где гарантия, что опыты по расшифровке кода в бесклеточной системе, взятой из другого организма, дадут тот же результат?» Вопрос совершенно резонный. И естественно, он возник уже в ходе работ по расшифровке кода.

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.