ЛАУРЕАТ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ ПО ХИМИИ

ВЕНКИ РАМАКРИШНАН

ЧИТАТЬ И ПЕРЕЧИТЫВАТЬ

РИЧАРД ДОКИНЗ

ВЕЛИКОЛЕПНО

ИЭН МАКЬЮЭН

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ДЕТЕКТИВ

ПРОСТО ПРЕВОСХОДНО

БИЛЛ БРАЙСОН

ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ РИБОСОМЫ К НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ

Венки Рамакришнан

Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии

Серия «New Science»

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=50316020
Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии: Питер; Санкт-Петербург; 2020
ISBN 978-5-4461-1174-9

Аннотация

Венкатраман «Венки» Рамакришнан – американский и британский биохимик, лауреат Нобелевской премии по химии за 2009 год совместно с Томасом Стейцем и Адой Йонат «за исследования структуры и функций рибосомы». С 2015 года президент Королевского общества, член Национальной академии наук США. Все знают о ДНК, молекуле, которая хранит наши гены. Но ДНК бесполезна без рибосомы – уникального процессора, расшифровывающего генетический код. Именно рибосома – двигатель жизни. «Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии» – увлекательная история об открытии ее невероятно сложной структуры и о разгадке древней тайны жизни.

Содержание

Отзывы 5
Предисловие к русскому изданию 8
Предисловие 10
Пролог 12
Глава 1 14
Глава 2 25
Конец ознакомительного фрагмента. 46

Венки Рамакришнан
Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии

Посвящается Грэму Митчисону (1994–2018)

© 2018 by Venki Ramakrishnan

© Перевод на русский язык ООО Издательство «Питер», 2020

© Издание на русском языке ООО Издательство «Питер», 2020

© Серия «New Science», 2020

Отзывы

«Поворотным моментом в науке стало открытие структуры рибосомы – затейливого крошечного двигателя самой жизни. В ее состав входит таинственная молекула РНК, которая действовала до появления ДНК и белков. Открывая очертания и детали рибосомы при помощи кристаллографии, ученые поняли, что в этой структуре спрятан ключ к определению понятия “жизнь”. В поистине детективной истории, рассказанной с юмором и подробностями, Венки Рамакришнан повествует, как он, иммигрант из Индии, смог собрать нужных людей, идеи и инструменты, чтобы в сотрудничестве (а порой и в соперничестве) с коллегами прийти к замечательным достижениям, апогеем которых стала Нобелевская премия. Если вам интересно, как делается наука, – прочтите эту книгу».

Мэтт Ридли, автор книг «Геном: наука, раскрывшая тайну бессмертного гена человека: автобиография вида в 23 главах»[1] и Francis Crick: Discoverer of the Genetic Code («Фрэнсис Крик.
Первооткрыватель генетического кода»)

«Захватывающая и воодушевляющая книга

---

[1] *Ридли М.* Геном: наука, раскрывшая тайну бессмертного гена человека: автобиография вида в 23 главах / Пер. с англ. О. Ревы. – М.: 2017.

“Генетический детектив” рассказывает о мире науки, природе открытий и фундаментальных вопросах биологии XX в. Венки Рамакришнан – один из ведущих специалистов, занимавшихся расшифровкой молекулярных основ трансляции белков, предлагает нам головокружительный сюжет, полный научных подробностей и гуманистического посыла. “Генетический детектив” продолжает традицию “Двойной спирали”[2], где в центре внимания находится сам **процесс** развития науки: движение рывками, соперничество, ошибки и заблуждения, ведущие к истине. Автор – некогда далекий от биологии рибосом физик – с позиции стороннего наблюдателя анализирует смысл научных премий и конкуренции между учеными (полагаю, его замечания повлияют на современную научную культуру). Он пишет так честно, ярко и увлекательно, что я просто не мог отложить книгу, пока не прочел ее до конца».

Сиддхартха Мукерджи, автор книг «Царь всех болезней: биография рака»[3] и The Gene («Ген»)

«Рибосома – это центральный процессор, расшифровывающий уникальный машинный код жизни, и история рибосом разворачивается бок о бок с историей ДНК. Можно сказать, что

---

[2] *Уотсон Д. Д.* Двойная спираль: воспоминания об открытии структуры ДНК / Пер. с англ. М. Брухнова, А. Иорданского. – 2-е изд. – М.; Ижевск: РХД, 2001.

[3] *Мукерджи С.* Царь всех болезней: биография рака / Пер. с англ. М. Виноградовой. – М.: АСТ, 2013.

Венки Рамакришнан – в своем роде новый Джеймс Уотсон. Так же как и в «Двойной спирали», воспоминания автора сочетают тактичность с обезоруживающей прямотой. В его личном и честном рассказе состязательные амбиции, которыми он руководствовался, уравновешены с размышлениями о потенциально порочном влиянии крупных премий. Книгу “Генетический детектив” нужно читать и перечитывать как документ по истории науки».

Ричард Докинз

«Рассказ о погоне за истиной, спрятанной в молекулярной машине, способной превращать гены в организмы, примечателен откровениями о том, как на самом деле творится наука реальными людьми со своими талантами и недостатками. Венки Рамакришнан рассказывает о многолетних попытках разобраться в миллионе атомов рибосомы и об ученых, мечтающих постичь основы жизни, проторить путь к новым антибиотикам и разделить лавры Нобелевской премии».

Роджер Хайфилд, директор по внешним связям Группы музеев истории науки

Предисловие к русскому изданию

Когда я узнал, что мои мемуары «Gene Machine», посвященные исследованию структуры рибосомы, будут опубликованы на русском языке, то пришел в восторг. К моему удивлению, русское издание озаглавили весьма загадочно – «Генетический детектив».

К России и ее культуре я питаю давний интерес. Еще в Индии подростком я брал вечерние уроки русского языка и был большим поклонником русской литературы, музыки и шахмат. Позже, став физиком, я приобрел все книги «Курса теоретической физики» Ландау и Лифшица. А когда уже по-настоящему начал работать над рибосомами, то осознал, насколько большим являлся институт Александра Спирина в Пущино – центр по исследованию рибосом.

Именно в этом институте, в группе Марии Гарбер, были кристаллизованы малые субъединицы и рибосома целиком. Мне посчастливилось познакомиться с Марией Гарбер в 2001 году, когда я посетил Пущино на 70-летие академика А. С. Спирина. Она была чрезвычайно гостеприимна. До этого мы переписывались несколько лет, и когда я работал над книгой, она дала мне почитать свои мемуары, где описала, как ее группа получила кристаллы. Жаль, что это не принесло ей известности, тем более, что она помогла подготовить некоторых ведущих ученых по рибосомам, в том чис-

ле Марата Юсупова, который продолжил работать с Гарри Ноллером, а затем проводил важные исследования самостоятельно.

Надеюсь, что моя книга поможет исправить такое упущение и проиллюстрирует вклад России в важную область молекулярной биологии. Я также надеюсь, что российским читателям понравится история о том, как аутсайдер от мира науки включился в гонку за решение сложной проблемы в молекулярной биологии и составил конкуренцию некоторым хорошо зарекомендовавшим себя группам ученых.

Венки Рамакришнан

Предисловие

Это личная история об опыте, который автор приобрел, будучи студентом, профессором и ученым-экспериментатором, разбирающим один из древнейших фундаментальных процессов: синтез белков. Страсть к открытиям, боязнь ошибки, личные и профессиональные терзания, которыми усеяна дорога к научному успеху, открываются на страницах этой увлекательной книги.

Взгляды автора уникальны сразу в нескольких отношениях. Как иммигрант, перебравшийся сначала в Америку, а затем в Англию, и как физик, вошедший в сферу биологии, он рассказывает свою историю от лица чужака, желающего приобщиться к новому научному и социальному миру. В его подходе к исследованиям сочетаются принадлежность и обособленность, рвение и отчаяние. Это рассказ о научном открытии как таковом: о познании структур той самой машины, которая считывает генетический код и транслирует его последовательности нуклеиновых кислот в цепочки аминокислот, образующих все белки, необходимые для жизни на Земле. Рибосома, состоящая из большой и малой субъединиц, показана здесь во всей красе, а собственные работы автора демонстрируют молекулярные основы механизмов малой субъединицы, посредством которых лекарства-антибиотики блокируют работу бактериальных рибосом, искоре-

няя микробные инфекции. Описание работы над структурой малой субъединицы, от первых исследований ее компонентов до последующих амбициозных попыток ее очистить и кристаллизировать, – это вдохновляющая история об изобретательности, везении и, в конце концов, успехе.

А еще это книга о профессиональных дилеммах, интуитивной прозорливости, человеческой природе научных исследований. Любой крупный научный прорыв зависит от вклада множества людей, их взаимодействия и вынужденных отступлений. Не всегда ясно, как возникает идея – в сознании одного человека или в процессе дискуссий. На ученого давят как соперничество, так и собственные победы. Нобелевской премией по химии 2009 года отмечены заслуги Ады Йонат и последующие достижения Венки Рамакришнана и Тома Стейца в разгадке структур рибосомных субъединиц. И автор обращает наше внимание на то, что одна премия может быть вручена не более чем трем лауреатам, несмотря на важность вклада других ученых. Перед нами воспоминания, а не объективное историческое эссе. Те, кто изучают естественные науки и научную методологию, найдут в них свежий взгляд на процесс научного открытия и порой мучительный путь к новым знаниям. Это образец увлекательной научно-популярной литературы, который ценен и как изложение фактов, и как разбор эмоциональной составляющей научной работы и достижений.

Дженнифер Дудна

Пролог

Оглядываясь назад, я удивляюсь, каким малозаметным оказался ее визит. Был один из хмурых осенних дней 1980 года. Небольшое объявление на доске в Йельском университете анонсировало лекцию с туманным названием. Явившись туда, я легко нашел свободное место напротив докладчицы – кроме меня озаботились прийти всего несколько специалистов.

Она шагала, лучась уверенностью и даже отвагой. После краткого представления пригласившего ее лица она принялась описывать суть работы своей берлинской группы, занятой получением кристаллов, представляющих собой колоссальные сборки молекул, участвующих в трансляции генов в белки. Тогда получение кристаллов было ключевым этапом на пути к расшифровке их структуры.

После лекции мы не забросали ее вопросами, поскольку не поняли, на что годится ее работа. Нас только ошеломило, что кому-то удалось заставить такие крупные и аляповатые частицы выстраиваться в правильные объемные столбики молекул, образующих кристалл. Пока мы шли по коридору обратно к себе в лаборатории, один мой коллега поддел другого, сказав: «Как же так вышло, что ты даже крошечного кусочка кристаллизовать не можешь, а она собрала эту штуку целиком?» Однако ее кристаллы были еще недостаточно

хороши и не структурировались, а тогда никто еще даже не представлял, как описать форму настолько крупной единицы. Мы сошлись на том, что это было любопытное явление, но ни у кого не было ощущения, что мир изменился и мы должны бросить то, чем сейчас занимаемся.

Я и не подозревал, какую роль эта исследовательница, Ада Йонат, сыграет в моей жизни в течение следующих трех десятилетий: мне предстояло тягаться с нею и другими, приближаясь к пониманию объекта, лежащего в основе жизни, а потом занять место между Адой и кронпринцессой Швеции на нобелевском банкете.

Глава 1
Новые планы в Америке

Покидая Индию, я страстно мечтал стать физиком-теоретиком. Мне было девятнадцать, я только что окончил университет в Вадодаре. Поступать в аспирантуру за границей до получения магистерской степени в Индии было не принято, но я жаждал скорее отправиться в Америку. Для меня это была страна не только возможностей, но и моих кумиров, таких как Ричард Фейнман, чьи знаменитые лекции по физике[4] меня очень вдохновляли. Кроме того, там уже находились мои родители: отец проводил творческий отпуск в Университете штата Иллинойс в Урбане.

Поскольку мое решение уехать было принято в последний момент, я не сдавал тест GRE, обязательный для поступления в американскую аспирантуру, и в большинстве университетов мои документы даже не рассматривали. Университет штата Иллинойс был готов меня принять, но из-за юного возраста только в качестве студента колледжа с двухлетним кредитом на обучение. В те годы ни один индус среднего достатка не мог позволить себе обучение и проживание в Америке. Тогда-то мой декан из Вадодары показал мне письмо

---

[4] *Фейнман Р. Ф.* Характер физических законов: лекции / Пер. с англ. Э. Наппельбаума, В. Голышева. – М.: АСТ, 2019.

из Университета штата Огайо, в котором к нему обращались с просьбой рассказать перспективным студентам об их аспирантской программе. Я впервые слышал об Университете штата Огайо, но мне понравилось, что там есть компьютер модели IBM System/360, генератор Ван де Граафа и преподаватели – выпускники первоклассных университетов. Там не выдвигали обычного требования о сдаче GRE и приняли меня с финансовой поддержкой. После традиционной нервотрепки при собеседовании на соискание студенческой визы в консульстве США в Бомбее я купил билет в мою землю обетованную.

Сразу после окончания выпускных экзаменов я вырвался из индийского пекла и отправился в Америку. В пути я простудился, а сам полет казался нескончаемым – у нас были стоянки в Бейруте, Женеве, Париже и Лондоне, прежде чем мы приземлились в Нью-Йорке. Далее я пересел на самолет до Чикаго, а затем долетел еще одним коротким рейсом до Шампейн-Урбаны. Ступив на асфальт в аэропорту 17 мая 1971 года, я ощутил самый леденящий порыв ветра в жизни.

Внезапное погружение в жизнь американского колледжа немного меня шокировало. Индийские студенты жили размеренно, консервативно одевались и усердно учились; многие, как и я, продолжали жить с родителями. Ухаживания и тем более добрачные связи были редкостью. В Америке 1971 года, где еще продолжались шестидесятые, я выглядел ботаном: короткая стрижка, очки в толстой черной опра-

ве и оранжевые туфли, которые были велики размера на два. Американские студенты казались представителями совершенно иной породы: парни в рваных джинсах и с волосами длиннее, чем у девчонок. Девушки же в соблазнительных шортиках и облегающих топах казались практически голыми по сравнению с индусками. В кампусах по всей Америке протестовали против войны во Вьетнаме. Как-то вечером, испытывая смесь любопытства и сочувствия, я сходил на пацифистский митинг. Смотрелся я там весьма экзотично, но потом нашел в сторонке двух ребят постарше, которые были коротко острижены и одеты в такие же, как у меня, дешевые полиэстеровые штаны и рубашки. Я подошел к ним, пытаясь быть максимально приветливым, но они встретили меня холодно и даже подозрительно. Потом я узнал, что это были агенты ФБР, следившие за смутьянами.

Лето я провел, посещая курсы в Университете Иллинойса, устранял пробелы, оставшиеся после образования в Вародаре. В августе я уехал с родителями и сестрой в милый холмистый городок Афины в южном Огайо, где мне предстояло провести ближайшие несколько лет. Первая проблема, с которой я столкнулся, – найти жилье. Зарплата ассистента преподавателя позволяла снять маленькую квартирку, где я мог бы сам себе готовить. Мы отвечали на газетные объявления об аренде, но безуспешно. Был вариант, где хозяйка сказала, что такая квартира имеется, но когда мы через несколько минут явились ее посмотреть, дама, взглянув на меня, за-

явила: «Только что сдали». Так я столкнулся с американским расизмом. В тот отпуск квартиру найти не удалось, так что я записался в общежитие и первый год просуществовал, питаясь преимущественно сырными сэндвичами в кафе.

Несмотря на скудное меню, общежитие очень мне пригодилось – там я сразу обзавелся группой друзей и смог избежать изоляции и геттоизации. Приятели быстро помогли мне влиться в ритм жизни американского колледжа. В первую же субботу мы пошли на американский футбол. Матч организовали с такой помпой (чирлидеры, шарфы, громкоговорители), что сама игра просто меркла.

Еще одно достоинство общежития – расположение корпуса рядом с факультетом физики. Нашими соседями были несколько аспирантов, и мы привыкали к аспирантуре в дружеском научном кружке. Аспиранту-физику обычно полагалось год-два работать над курсовой, сдать обширный экзамен и лишь потом приступать к серьезным исследованиям. Я справился с курсовой и письменной частью экзамена, но под конец устной части я ощутил первые звоночки потери интереса к физике. Меня спросили, о каких недавних физических открытиях я читал, – я не смог назвать ни одного и только после некоторых наводящих вопросов сформулировал, какая область кажется мне интересной. Однако экзамен я все равно сдал и решил работать под научным руководством Томоясу Танаки – признанного теоретика в области физики конденсированного состояния. К тому времени

меня уже занимали вопросы биологии, и я включил их в мой план диссертации. Поскольку ни я, ни Томоясу совершенно не разбирались в биологии, эти предложения были чистой фантазией, и вскоре я от них отказался.

Приступив к работе над диссертацией, я осознал, что практически не представляю, как выделить ключевые вопросы, не говоря уж о том, как к ним подступиться. Я находил утешение в общении: выступал за университетскую шахматную команду, ходил гулять с моим другом Судхиром Кайкером, знакомился с западной классической музыкой, общаясь с другим приятелем, Тони Гримальди, и вообще занимался чем угодно, – только не диссертацией. Томоясу был хрестоматийно вежливым японцем, который иногда мог зайти ко мне в лаборантскую и поинтересоваться, как продвигаются дела, – и я придумывал очередную отговорку, почему никак не продвигаются. Так продолжалось пару лет. Часто я говорил, что будь у меня такие студенты, как я, то сам бы их всех отчислил!

Рис. 1.1. Автор – аспирант по физике в Университете Огайо

Внезапно все изменилось, когда я встретил Веру Розенберри – недавно расставшуюся с мужем женщину, у которой была четырехлетняя дочь. Общие друзья решили нас познакомить, возможно, потому, что мы оба были вегетарианцами – редкость на юге штата Огайо семидесятых годов. Я даже не заподозрил, что наша первая встреча была подстроена: мы просто оказались на большой вечеринке по случаю Дня благодарения. Друзья, видя, что я ничего не понял, пригласили меня на ужин, где, кроме меня и Веры, была еще одна пара. Вера поразила меня и умом, и красотой, однако я решил, что «не вышел» для такой девушки и вряд ли она мной заинтересуется. Поэтому познакомил ее с моим другом, пригласив на ужин его и Веру вместе с дочерью Таней. Часть вечера я провел за играми с Таней, чтобы Вера с моим другом могли свободно поболтать. Именно мой друг мне подсказал, что Вера, кажется, интересуется мной, а не им, и тем более ко мне присматривается, заметив, как здорово я поладил с ее дочерью. Несмотря на мой столь несуразный дебют, между нами вспыхнул бурный роман, продлившийся менее года. После ее развода мы поженились. Двадцати трех лет от роду я оказался женат и обрел пятилетнюю падчерицу.

Именно брак заставил меня сосредоточиться на карьере. Вера хотела еще одного ребенка, и передо мной замаячила перспектива содержать семью, но я не представлял, чем заниматься дальше. Казалось несомненным, что если я продолжу путь физика, то проведу остаток жизни за скучны-

ми вычислениями, так и не дойдя до реальных открытий. В молекулярной биологии тогда разворачивались перемены, сравнимые с теми, которые физика претерпела в начале XX века и начало которых связано с открытием структуры ДНК. Практически в каждом выпуске *Scientific American* сообщалось о крупном прорыве, и казалось, что такие достижения даже мне под силу. Поэтому, несмотря на свое только базовое понимание биологии, я принял решение поступать в аспирантуру еще раз, на этот раз по новой специальности, утешая себя тем, что на подобный переход уже решались многие блестящие ученые: Макс Перуц, Френсис Крик и Макс Дельбрюк.

Я написал в несколько ведущих университетов, но во многих из них не желали принимать соискателя, уже готовившегося к защите кандидатской диссертации. Два отклика мне особенно запомнились. Первый от Франклина Хатчинсона из Йеля – дружелюбное письмо, в котором тот сообщал, что готов разослать мое резюме коллегам, на случай если кому-то захочется пригласить меня в качестве постдока[5]. Откликнулись двое таких коллег: Дон Энглман и – теперь это кажется иронией судьбы – Том Стейц. Я поблагодарил их обоих и написал, что недостаточно подкован для работы постдока, поэтому предварительно постараюсь подучиться. Полной противоположностью письму Хатчинсона

---

[5] Должность для молодого кандидата наук в период от года до пяти лет после защиты. – *Примеч. науч. ред.*

стал ответ Джеймса Боннера из Калтеха. В письмах я указывал, что достаточно молод – мне было всего двадцать три – и поэтому планирую повторно поступить в аспирантуру. Боннер пристыдил меня за то, что я кичусь своим возрастом, добавив, что он тоже получил степень кандидата наук в двадцать три, и в его семье это сочли неуспеваемостью. Он также указал, что набор упомянутых мною дисциплин – аллостерия, мембранные белки и нейробиология – его совершенно не удивляет, ведь это самые раскрученные области биологии. Заметил, что сначала мне следовало бы показать свои способности в этих дисциплинах, и заключил, что в Калтех меня бы не приняли даже студентом. Вероятно, он не читал роман «Уловка-22» о взаимоисключающих правилах. К счастью, Дэн Линдсли из Калифорнийского университета в Сан-Диего принял меня на биологический факультет в качестве аспиранта со стипендией. Тем более отрадно было то, что Вера и Таня горели желанием перебраться в Калифорнию, жить со мной на скудную стипендию, завести малыша, заботиться о нем – и все это без машины.

С трудом я набрал достаточно работ, чтобы из них получилась удовлетворительная диссертация по физике. Наш сын Раман родился через месяц после моего кандидатского экзамена. Пару недель спустя мы с другом выехали из Огайо в Калифорнию на грузовике «Райдер» со всеми нашими пожитками, а Вера и дети в компании моей тещи прибыли ко мне через неделю. Как только мы обосновались на новом ме-

сте, я серьезно взялся за учебу. Стояла осень 1976 года.

В биологии меня сразу поразило, какое огромное количество фактов требуется знать. Вводные лекции для аспирантов-новичков были переполнены непонятными терминами. Я записался сразу на целую кучу студенческих курсов по генетике, биохимии и клеточной биологии, одновременно с этим успевая заниматься ротациями – проектами в разных лабораториях для аспирантов-первокурсников, которые в Америке призваны помогать соискателю определиться с темой диссертации. Поскольку мои физические исследования ограничивались чистой теорией, я совершенно не представлял себе, как ставить опыты. И я научился этому во время ротации в лаборатории Милтона Сайера, исследовавшего поглощение сахара бактериями. Там проводился такой эксперимент: в исходный момент добавлялось некоторое количество радиоактивной глюкозы в бактериальную культуру, а затем измерялось, сколько глюкозы оказалось в бактериальных клетках в различные моменты времени. Объем глюкозы, которую требовалось добавлять, был невероятно мал: около 20 мкл (менее 1 % от объема чайной ложки). Как измерить такой объем? Я спросил. Обучавшая меня лаборантка весьма любезно показала мне прибор под названием «дозатор»: в сущности, это трубка с поршнем, который можно двигать вверх или вниз на заданный шаг. Коллега объяснила, как устанавливать число на циферблате, набирать нужную дозу и по окончании немного проталкивать поршень, чтобы убе-

диться, что трубка полностью опорожнена. «Это все», – сказала она. Я взял прибор, окунул его в радиоактивную глюкозу и услышал: «Какого черта ты творишь? Нужен *наконечник*!» Прибор считался настолько стандартным инвентарем, что она просто забыла рассказать мне об одноразовом пластиковом наконечнике, защищающем носик дозатора от загрязнения при контакте с образцом.

Переезд с маленькими детьми не слишком способствовал вниканию в новую дисциплину. Однако мне исключительно повезло, что Вера начала иллюстрировать детские книги и могла работать дома. Она практически полностью взяла на себя заботу о детях и домашнее хозяйство, позволив мне сосредоточиться на учебе. Первый курс я оканчивал с оптимизмом, поскольку уже приобрел достаточные знания в биологии и лабораторный опыт. На втором курсе я стал работать вместе с Маурисио Монталем, который изучал белки, пропускающие ионы сквозь тонкие липидные оболочки. Но оказалось, что в его лаборатории я не задержусь надолго. По воле случая мне пришлось снова пересечь всю страну, чтобы приступить к работе над одной из древнейших и самых важных биомолекул.

Глава 2
Знакомьтесь: рибосома

Стоит упомянуть ДНК, как почти все понимающе закивают в ответ. Все мы знаем – или думаем, что знаем, – что такое ДНК. Эта молекула определяет нашу сущность: кто мы такие и что от нас унаследуют дети. Она превратилась в метафору, описывающую фундаментальные свойства почти чего угодно. «Это у них в ДНК» – говорим мы, даже рассуждая о какой-нибудь корпорации.

Однако, заговорив о *рибосоме*, вы рискуете наткнуться на непонимание даже у некоторых ученых. Несколько лет назад в радиоэфире передачи «Материальный мир» на BBC Квентин Купер сказал мне, что гость с прошлой передачи просто возмутился, что на обсуждение глаза было выделено всего полвыпуска, а какой-то обычной молекуле (рибосоме) посвятили целый выпуск. Важно не только то, что большинство компонентов глаза формируется благодаря рибосомам – практически любая молекула в любой клетке любого организма собирается либо благодаря рибосомам, либо под действием ферментов, которые на них синтезируются. На самом деле, пока вы это читаете, рибосомы в каждой из триллионов клеток вашего тела успевают сделать тысячи белков. Миллионы существ обходятся без глаз, в то время как рибосо-

мы нужны любому организму. Открытие рибосомы и ее роли в синтезе белков – это кульминация одного из величайших триумфов в истории современной биологии.

Прибыв в Калифорнию для изучения биологии, я, как и большинство физиков, понятия не имел о рибосоме и весьма приблизительно представлял, что такое ген. Знал, что в генах заключены признаки, наследуемые от предков и передаваемые потомкам. Оказалось, что все гораздо интереснее. Это информационные единицы, обеспечивающие развитие полноценного организма из единственной клетки, например из оплодотворенного яйца. Хотя практически во всех клетках содержится полный набор генов, в разных тканях активируются разные совокупности генов, поэтому нервная клетка отличается по свойствам от эпителиальной. Но что же такое гены?

В широком смысле ген – это участок ДНК, содержащий информацию о том, как и когда синтезировать белок. Белки выполняют тысячи биологических функций. Например, обеспечивают мышечные сокращения, позволяют воспринимать свет и тепло, осязать, бороться с болезнями, даже мыслить и запоминать. Многие белки, называемые ферментами, катализируют химические реакции, при которых в клетке синтезируются тысячи других молекул. Итак, белки отвечают не только за структуру и форму клетки, но и за ее функционирование.

Открытие того факта, что информационная единица из

ДНК служит для синтеза белка, стало вершиной творческого десятилетия, которое началось с публикации классической статьи Джеймса Уотсона и Френсиса Крика о двойной спирали ДНК в 1953 году. Эта структура позволяет сделать вывод, как молекула работает, передает информацию и самовоспроизводится, но долго оставалось тайной, как клеточная информация дублируется при делении клетки и как потомки наследуют эту информацию при репродуктивном цикле.

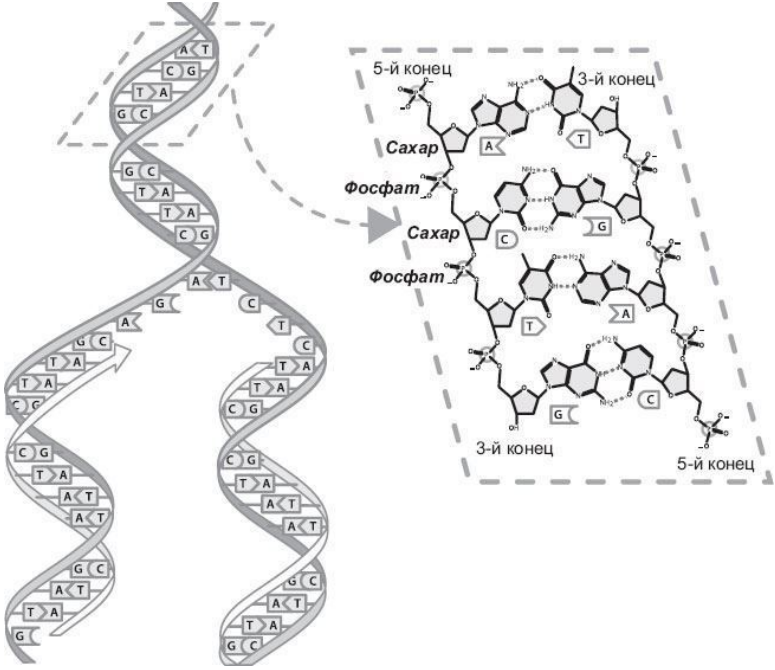

Рис. 2.1. Структура ДНК

Когда Уотсон экспериментировал с картонными шаблонами азотистых оснований, его осенила блестящая идея: он осознал, что аденин (A) из одной спирали может образовывать химическую связь (пару) только с тимином (T) из другой спирали, тогда как гуанин (G) из одной спирали аналогичным образом соединяется с цитозином (C) из другой. Контуры любой пары оснований, будь то AT или GC, примерно одинаковы, причем форма одной спирали задает форму другой, а порядок оснований в одной спирали зависит от порядка оснований в другой. При делении клетки двойная спираль расплетается, и каждая половина содержит достаточную информацию, чтобы послужить шаблоном для новой спирали. В результате из одной молекулы ДНК получаются две, то есть гены самовоспроизводятся, передавая наследственные признаки из поколения в поколение.

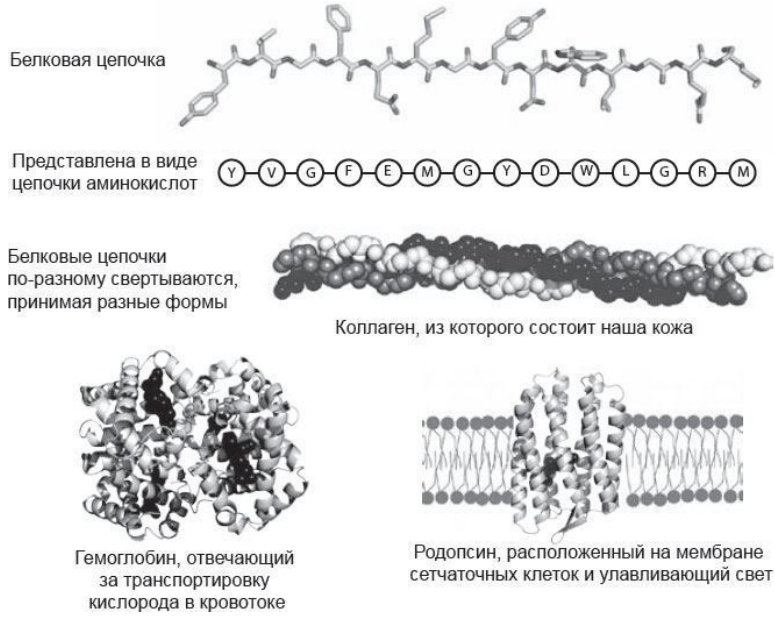

Рис. 2.2. Белки

Структура ДНК подсказала, как гены должны копироваться и передаваться, но не продемонстрировала их участия в синтезе белков. Дело в том, что каждая молекула ДНК – это длинная цепочка «первоэлементов», в состав которых входят четыре типа азотистых оснований. Но белки – это совершенно иные цепочки, состоящие из аминокислот, и химические связи в них тоже абсолютно другие. Исключительное разнообразие белков обусловлено тем, что двадцать ами-

нокислот, входящих в их состав, сильно отличаются друг от друга по химическом свойствам. Их длина и порядок в каждой белковой цепочке уникальны, и, что удивительно, белок содержит информацию, необходимую для правильного свертывания цепочки, чтобы та приобретала нужную форму и правильно функционировала. Крик догадался, что порядок оснований в ДНК кодирует порядок аминокислот в белке, но оставался вопрос: каким образом?

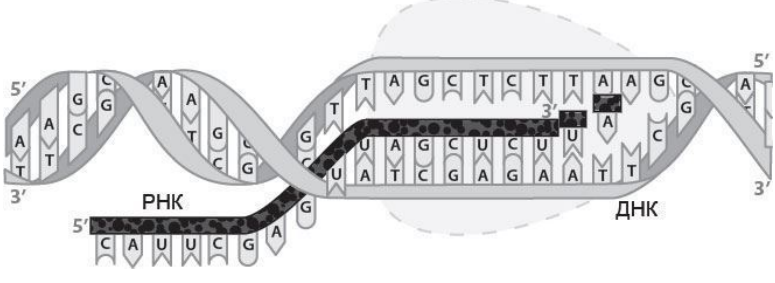

Рис. 2.3. Транскрипция: копирование гена из ДНК на матричную РНК

Ученые бились над этой проблемой более десяти лет. Оказалось, что участок ДНК, содержащий ген, копируется на схожую молекулу, именуемую матричной РНК (мРНК), которая доставляет генетическое «сообщение» туда, где оно требуется. РНК (рибонуклеиновая кислота) отличается от ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) тем, что имеет до-

полнительную гидроксильную группу в сахарном «кольце»[6]. В РНК тоже четыре азотистых основания, но вместо Т находится очень похожее основание урацил (U), которое образует пару с А.

Как сделать двадцать типов аминокислот, имея четыре типа оснований? Все равно что прочесть длинную последовательность инструкций, записанных незнакомыми буквами. Оказалось, что основания считываются группами (кодонами) по три за раз. Способ их считывания, предсказанный Криком, связан с еще одной молекулой РНК, именуемой транспортной РНК (тРНК). С одного конца к ней прикрепляется нужная аминокислота, а с другого – группа из трех оснований (антикодон). Антикодон и кодон образуют пары оснований, такие же, как возникающие между двумя спиралями ДНК. Следующий кодон распознается другой тРНК, которая подносит его вместе с соответствующей аминокислотой, и т. д.

Следующее крупное открытие заключалось в том, что все это происходит не само собой. Клеточные биологи открыли органеллы, где считываются мРНК и синтезируются белки. В

---

[6] Рибоза – это моносахарид, который может существовать в линейной и циклической формах. В РНК она представляет собой пятичленное «кольцо», с которым связано то или иное азотистое основание. Эта конструкция называется нуклеотидом. Нуклеотиды соединены между собой при помощи фосфатных групп в цепочку – РНК. В рибозе ДНК нет одной из гидроксильных (OH) групп, отсюда берется «дезокси», т. е. «без кислорода» от английского oxygen. – *Примеч. науч. ред.*

каждой клетке (и у бактерии, и у человека) есть тысячи таких крошечных частиц. Но по молекулярным меркам они огромны. В каждой из них находится примерно пятьдесят белков и три больших участка собственной РНК (это уже РНК *третьего* типа, существующая наряду с мРНК и тРНК). Сначала ученые называли эти органеллы рибонуклепротеиновыми частицами микросомального порядка, поскольку они состоят одновременно из РНК и белков и при этом отграничены от клеточных органелл, именуемых микросомами. Но такое название получалось слишком пространным, поэтому на одной конференции в конце пятидесятых Говард Динцис назвал их рибосомами – с тех пор это название и закрепилось. Именно Динцис первым определил, в каком направлении происходит синтез белковой цепочки. Диву даюсь, но, проработав тридцать лет в сфере биологии, я ничего не слышал о Динцисе и его работах. Когда в 2009 году мы с ним в конце концов повстречались в Университете Джона Хопкинса, куда меня пригласили прочитать названную в его честь лекцию, Динцис все еще по праву гордился, что сам придумал это слово.

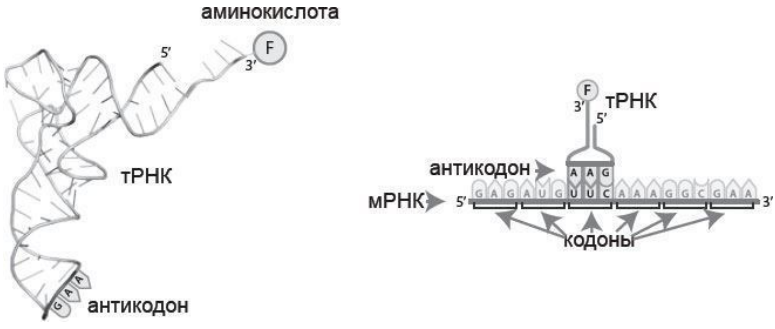

Рис. 2.4. Транспортная РНК: молекулы-адаптеры, подносящие аминокислоты и считывающие код матричной РНК

Целая рибосома состоит из половины миллиона атомов. Связывая наши гены и кодируемые ими белки, она находится на перекрестке жизни. Хотя все знали это, никто не представлял, как выглядит рибосома, кроме того, что она глобулярная и состоит из двух частей. Но, не зная, как выглядит рибосома, разве мы могли понять, как она связывается с мРНК и сшивает белок из аминокислот, поднесенных тРНК.

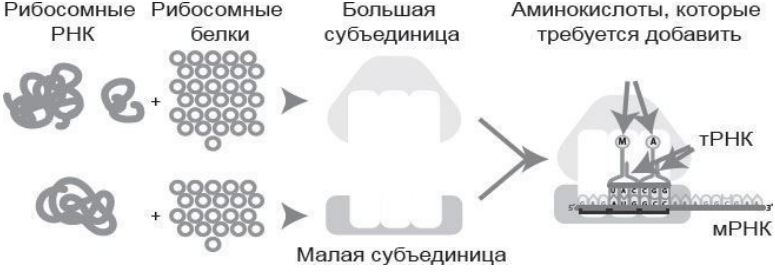

Рис. 2.5. Состав рибосомы

Представьте, что вы – марсианин, смотрите на Землю издалека. Видите на поверхности крошечные объекты, движущиеся преимущественно по прямым линиям и иногда поворачивающие в перпендикулярном направлении. Приблизившись, вы замечаете, что эти объекты движутся, только когда в них попадают более мелкие тельца, и останавливаются, когда эти тельца их покидают. Обратившись к приборам, вы обнаруживаете, что эти объекты поглощают углеводороды и кислород, а в окружающую среду выбрасывают углекислый газ, водяной пар и избыток тепла, а также некоторое количество загрязнителей. Но чтобы выяснить, каким образом происходят эти процессы, вам необходима более серьезная детализация.

Когда мы узнали детали строения ДНК, это произвело революцию в представлениях о том, как именно в ней хранится, передается и воспроизводится генетическая информация. Но рибосома, в отличие от ДНК, колоссальная и сложная, поэтому казалась непостижимой.

Многие великие ученые, в частности Крик, сыгравшие ключевые роли в выяснении того, как кодируется информация в ДНК, попросту не решились подступиться к рибосоме и занялись другими исследованиями. Сидни Бреннер, не менее именитый коллега Крика и один из первооткрывателей мРНК, еще в шестидесятых сказал, что разгадка структуры

рибосомы – тривиальная проблема, над которой не нужно работать в Кембридже, поскольку ее решат американцы. Мне это напоминает фразу сенатора Джорджа Эйкена, выразившегося о неподъемной вьетнамской войне так: «США должны объявить о победе и отправить войска домой». Одним из первых ученых, неотступно занимавшихся рибосомами, были молекулярный биолог Джеймс Уотсон и биохимик из Женевы Альфред Тиссьер. Почти сорок лет спустя в лаборатории Колд-Спринг-Харбор в 2001 году Уотсон вспоминал те давно минувшие дни, когда, по его словам, он осознал, сколь сложна рибосома, и смирился, что никогда не узнает ее структуру.

Рис. 2.6. Альфред Тиссьер и Джеймс Уотсон, одни из пер-

вых исследователей рибосом (фото предоставлено лабораторией Колд-Спринг-Харбор)

Я был еще очень далек от размышлений о рибосомах, когда обосновался в лаборатории Маурисио Монталя, но, проработав там всего несколько месяцев, наткнулся на статью о рибосомах в журнале *Scientific American*, которая изменила мою жизнь. В ней было описано, как найти в рибосоме множество разных белков методом рассеяния нейтронов – такая практика широко известна в физике, но едва ли используется в биологии. Авторами этой статьи были Дон Энглман и Питер Мур. Я вспомнил, что Дон один из тех, кто был готов дать мне работу, когда я пытался перейти из физики в биологию, и написал ему, что подготовился к работе постдока. Мне казалось, что я уже достаточно изучил биологию, чтобы приступить к исследованиям в этой дисциплине, и получать кандидатскую степень по биологии мне незачем.

Основные научные интересы Дона, как и у Маурисио, были связаны с мембранами и мембранными белками, и я сказал, что хотел бы работать у него в лаборатории. Он мне ответил, что у него вакансий нет, зато они есть у Питера Мура, и если бы я отправился туда работать над рибосомами, то в свободное время мог бы позаниматься исследованием мембран. В ту пору я уже понимал фундаментальную важность рибосом, поэтому ответил, что меня предложение устраивает. Оказалось, что свободного времени у меня не будет.

Вскоре Питер написал мне, что собирается в Сан-Диего на конференцию и будет рад увидеться со мной. Он предстал передо мной в своем фирменном консервативном наряде: коричневый вельветовый пиджак, очки в толстой оправе. А его манеры завершали образ классического университетского интеллектуала из Лиги Плюща. Уже в ранней юности он стал быстро продвигаться в науке, и я подозревал, что он не представляет, как живут другие люди. Его отец был одним из родоначальников трансплантологии, работал в Гарварде, а сам Питер учился в частной школе, потом в Йеле, а затем отправился в аспирантуру в Гарвард, где вместе с Уотсоном исследовал рибосомы. После этого он продолжил работу в Женеве вместе с Тиссьером, который к тому времени стал ведущим ученым в исследовании рибосом. Там он приступил к постепенной очистке различных белков в составе рибосомы.

Рис. 2.7. Так Питер Мур выглядел около 1980 г., когда автор работал в его лаборатории в Йеле

Питер Мур осознал, что ключ к пониманию рибосомы спрятан в ее структуре и нужно освоить структурный анализ. Он покинул Женеву и прибыл в Лабораторию молекулярной биологии Совета медицинских исследований (MRC)

Кембриджа. Там в свое время Уотсон и Крик работали над ДНК, и лаборатория стала Меккой для тех, кто занимался изучением структур всевозможных биомолекул. Британцы называли ее MRC–LMB или просто LMB – под таким наименованием она известна сегодня.

Затем Питер вернулся в альма-матер, Йельский университет, и стал там преподавателем. Всесторонне эрудированный и остроумный, он терял свою привычную сдержанность, когда речь заходила о науке. Его лекции были выразительны, изобиловали шутками, и целые поколения йельских студентов и преподавателей испытали на себе его ярость, когда пытались предъявить ему небрежные доводы.

На конференции в Сан-Диего, где мы впервые встретились, он стоял особняком и дожидался меня. После краткого приветствия мы обсудили мой научный багаж и его проект. Я не был уверен, что это неформальное собеседование прошло успешно, но вскоре он пригласил меня в Йель. Там, несмотря на мою очевидную неподкованность, Питер официально предложил мне работу. Остаток академического года я провел в лаборатории Маурисио, завершая начатое исследование. В конце лета отправился в Нью-Хейвен, по дороге подобрав в Огайо семью, с которой не виделся несколько недель.

Осенью 1978 года я прибыл в лабораторию Питера, испытывая некоторый трепет. Несмотря на два года аспирантуры по биологии, я обладал весьма ограниченным опытом. Через пару дней после моего приезда мы с Питером шли навстречу

друг другу по длинной галерее в Химической лаборатории имени Стерлинга, выстроенной в неоготическом стиле. Как только мы приблизились, он вдруг отвел глаза. Я переживал, что он уже успел пожалеть о том, что принял меня. Потом Бетти Ренни, рассмеявшись, объяснила мне, что это просто его манера. Питер оставался крайне приветлив со мной, и год спустя он, должно быть, чувствовал, что я был достаточно компетентным, чтобы остаться без его руководства на целый год – пока он будет находиться в творческом отпуске в Оксфорде. За время его отсутствия я отпустил бороду, которую носил почти двадцать пять лет.

К тому моменту, как я стал работать у Питера, уже были установлены некоторые базовые факты о рибосомах. Каждая рибосома состоит из двух частей: большой и малой субъединиц. Малая субъединица связывается с мРНК, содержащей генетическую информацию, а большая сшивает аминокислоты, подносимые тРНК, и делает из них белок. В рибосоме есть пазы для трех тРНК, одна из которых подносит новую аминокислоту, другая – удерживает растущую белковую цепочку, а третья – выступает в качестве своеобразной перевалочной базы, куда белки попадают перед выходом из рибосомы. И тРНК движутся по рибосоме от одного паза к следующему. В сущности, они протаскивают мРНК вслед за собой, и сама рибосома фактически движется вдоль мРНК, помогая тРНК считывать кодон за кодоном при синтезе белка. Прохождение каждого этапа требует энергии, поэтому рибосому

часто называют молекулярной машиной, или наномашиной.

Рибосомы были интересны не только из-за фундаментальной роли очага жизни, но и с практической точки зрения. За годы работы многие ученые замечали, что действие антибиотиков заключается в блокировании функций рибосомы на разных этапах. Человеческие рибосомы существенно отличаются от бактериальных, причем некоторые из этих антибиотиков связываются преимущественно с бактериальными рибосомами и поэтому лечат инфекционные заболевания. Однако бактерии стремительно развивают резистентность к лекарствам, поэтому, точно зная, как именно антибиотик связывается с рибосомой, можно проектировать и создавать более качественные препараты.

Эти основополагающие факты уже присутствовали в учебниках, поэтому, когда я рассказывал кому-нибудь, что исследую рибосомы, меня часто спрашивали: «А что, разве о них еще не все известно?» Иногда меня при этом удостаивали снисходительным взглядом, как какого-то беднягу, который дорисовывает последние штрихи к проблеме, которая никого уже не интересует. Но пусть мы и представляли в общих чертах, как работает рибосома, мы еще не знали, как в ней реализуется хотя бы один из сложных процессов на пути к синтезу белка.

Как и во многих иных областях, в науке есть модные темы. Зачастую это сравнительно новые области, где исследователи быстро приходят к открытиям. Самые креативные откры-

вают новые дисциплины, но другие просто переключаются с одной модной области на другую. Если бы так поступали все, то представление о феноменах было бы весьма поверхностным. Но, к счастью, бывают и другие ученые, которые не отступаются от проблемы, независимо от того, насколько она стара и сложна, чтобы докопаться до ее сути.

Хотя изучение рибосомы и продолжалось уже пару десятилетий, никто даже не представлял, где в ней располагаются эти пять десятков белков, не говоря уже о том, как они работают. Питер корпел над этой проблемой вместе с Доном Энглманом. Можно сказать, что не бывает двух настолько разных людей. Дон, в отличие от сдержанного Питера, был высокий общительный калифорниец с аккуратно подстриженной бородой и громовым баритоном, благодаря чему выглядел авторитетно в любых ситуациях. Он окончил Рид-Колледж в Портленде, затем защитил кандидатскую в Йеле и отправился в постдокторантуру к Морису Уилкинсу – третьему ученому, причастному к открытию ДНК. У Уилкинса он исследовал структуру мембран клеточной оболочки. В отличие от Питера, всю жизнь занимавшегося изучением тех или иных аспектов рибосомы, Дон имел более разнообразные интересы.

Они прослушали в Брукхейвенской национальной лаборатории лекцию Бенно Шенборна о том, как можно использовать нейтроны для изучения биологических структур. Понадобился бы ядерный реактор, чтобы получить достаточное

количество нейтронов для эксперимента, однако в них заложено интересное биологическое свойство: обычный водород и его тяжелый изотоп дейтерий взаимодействуют с нейтронами очень по-разному, а на водород приходится более половины атомов, из которых состоят все биомолекулы, в частности белки и РНК.

Эта лекция натолкнула Дона и Питера на мысль, что можно попытаться выяснить расположение рибосомных белков. Они поняли, что если бы удалось каким-то образом синтезировать рибосому, в которой всего в двух белках вместо водорода содержался бы дейтерий, то от этих белков нейтроны рассеивались бы совсем иначе.

Можно получить дейтерированные белки, выращивая бактерии в тяжелой воде – оксиде дейтерия. Затем пересобрать рибосому, в которой было бы два дейтерированных белка на ваш выбор. (Масаясу Номура из Висконсина биохимическими способами выделил белки из малой рибосом-ной субъединицы, а потом очистил из смеси каждый из двадцати белков методом хроматографии.) Затем можно смешать все компоненты в растворе и, при соблюдении нужных условий, пересобрать из очищенных белков и РНК рабочую малую субъединицу, в которой два белка заменены на дейтерированные аналоги. Затем субъединицы можно поместить в ядерный реактор Брукхейвенской национальной лаборатории в Лонг-Айленде и подставить под пучок нейтронов, чтобы узнать расстояния между разными парами белков и опре-

делить, как они упорядочены и какова их трехмерная структура. Примерно так первопроходцы в старину картировали неизвестную территорию методом триангуляции. Такой эксперимент состоял из повторения однотипных измерений.

Я поступил в лабораторию, когда таким способом были идентифицированы лишь несколько первых белков, и принял эстафетную палочку от моего предшественника, постдока Дэна Шиндлера. С удивлением я узнал, что нейтронные пучки от ядерного реактора на порядки слабее рентгеновских лучей, поэтому могло уйти несколько дней на то, чтобы измерить слабый сигнал от дейтерированных белков, тонувший в фоновом рассеивании от всей остальной рибосомы. Летом такую работу было делать сподручнее; пока шел сбор данных, я иногда мог отправиться на пляж Файр-Айленда в нескольких километрах на юг. В другие периоды заточение в Брукхейвене отнюдь не казалось захватывающим, поскольку лаборатория находилась на территории старой военной части в глуши за Япханком. Ученые, работавшие там, жили в городках за многие километры от лаборатории, и эти территории представляли собой череду пасторальных деревушек и разросшихся пригородов. В отличие от университетского города с яркой культурной жизнью и ночными развлечениями, лаборатория пустовала вечерами и выходными. Эта ситуация напомнила мне знаменитую карикатуру на Лонг-Айлендскую автомагистраль; картинка гласила: «Съезд 66 – на Япханк. Если вы уже бывали в Япханке, пожалуйста, игно-

рируйте этот съезд».

Примерно через три года удалось идентифицировать около половины белков малой субъединицы, и мы написали пару статей об их расположении. Я задумывался, сколько времени мне понадобится на проработку остальных, но, когда срок моей стипендии подходил к концу, Дон обратился ко мне и сказал, что сейчас в моих интересах переходить к следующему этапу карьеры и что образование, нужное на этапе постдокторантуры, я уже получил. В конце концов этот проект завершил сменивший меня Малкольм Кейпел. В итоговой статье, описывавшей положение всех белков, они были изображены в виде бильярдных шаров, наложенных на контур малой субъединицы, и я любил пошутить, что примерно треть из этих шариков – мои.

Вняв совету Дона, я отправил резюме почти на пятьдесят преподавательских вакансий, но тогда было не лучшее время искать работу. В стране только что началась рейгановская эпоха, и научные исследования финансировались скупо, а биотехнологии только начали появляться.

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.