

В. З. Тарантул

ГЕНОМ человека

энциклопедия,
написанная четырьмя буквами

studia naturalia

Вячеслав Залманович Тарантул

Геном человека:

Энциклопедия, написанная четырьмя буквами

Текст предоставлен правообладателем

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=180721

*Геном человека: Энциклопедия, написанная четырьмя буквами. : Языки славянской культуры; Москва; 2003
ISBN 5-94457-108-X*

Аннотация

26 июня 2000 года произошло очень знаменательное событие, о котором много писалось в прессе. На пресс-конференции с участием президента США и премьер-министра Великобритании представители двух исследовательских коллективов – международного консорциума Human Genome Project и компании Celera Genomics – торжественно объявили о том, что в результате многолетних усилий большого числа ученых и огромного финансирования закончена расшифровка генома человека (точнее, определена полная структура ДНК). Был успешно реализован не имеющий аналогов по масштабам Проект века. Что же человечество узнало и приобрело в результате этого? Как эти новые знания помогают человеку в решении его многих повседневных проблем? Какие тайны хранит человеческий

геном? Обо всем этом и идет речь в настоящей монографии, написанной в популярной форме и предназначенной для самого широкого круга читателей: для школьников старших классов, школьных учителей, студентов и преподавателей вузов и вообще для всех образованных людей, желающих больше знать о самих себе.

Содержание

НЕСКОЛЬКО ВСТУПИТЕЛЬНЫХ СЛОВ	5
ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ	9
ЧАСТЬ I	20
ЧТО ТАКОЕ ГЕНОМ?	20
НЕМНОГО ИСТОРИИ, НЕМНОГО	24
ТЕРМИНОЛОГИИ	
ДНК – МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА	30
ГЕНОМА	
Тонкое устройство ДНК	30
Генетическая грамматика	40
Размножение ДНК	47
Перезапись генетического текста и перевод	49
в белковый текст	
ДЛИННАЯ ИСТОРИЯ СО СЧАСТЛИВЫМ	55
КОНЦОМ	
Хромосомы дают первые сведения о	56
структуре генома	
Как двухметровая молекула умещается в	71
микроскопическом ядре?	
Конец ознакомительного фрагмента.	74

**Вячеслав
Залманович Тарантул
Геном человека:
Энциклопедия, написанная
четырьмя буквами
НЕСКОЛЬКО
ВСТУПИТЕЛЬНЫХ СЛОВ**

Посвящаю жене, дочери и внучке

Любому человеку – от младшего школьника до пожилого пенсионера – интересно знать, как устроен он сам, почему он болеет, как всегда быть здоровым и что для этого нужно делать. Человеку всегда были близки науки о жизни, биология – одна из самых древних наук. Однако уже в древности стало понятно, что любое живое существо устроено несомненно сложнее, чем любой неодушевленный предмет, любое вещество, самое сложное, проще любого существа, самого примитивного. Сложность познания жизни во всех её многообразных проявлениях связана с несколькими существенными

обстоятельствами. Во-первых, жизнь невероятно многообразна. Что общего можно усмотреть между бактерией, не видимой простым глазом, и, на другом конце цепочки, – китом, или слоном, или, наконец, человеком? Во-вторых, живые существа непрерывно меняются, одни виды появляются, другие исчезают. Когда жили динозавры, не было людей, а когда размножились люди, исчезли мамонты и сотни других видов животных и растений. В-третьих, жизнь необычайно чувствительна к окружающей среде, нежна, очень легко ранима. Поместите любое животное на 5—10 минут в бескислородную среду, и живой организм станет мертвым. Наконец, живые организмы необычайно сложно устроены – в их состав входит практически вся таблица Менделеева, тогда как, для сравнения, любое вещество, даже сложное органическое, не использует для построения своих молекул более 2-х десятков элементов менделеевской таблицы.

Одной из самых больших загадок биологии всегда была проблема наследования: почему мышь рождает мышь, а не крокодила? Почему дети похожи на родителей? Почему некоторые болезни передаются у людей и животных по наследству?

Старая, классическая, дарвиновская биология дала качественные, приблизительные, описательные ответы на часть этих вопросов. Биология XX века совершила гигантский скачок в понимании природы жизни, её молекулярных, химических основ. Венцом, вершиной этих титанических уси-

лий всего мирового научного сообщества стала расшифровка строения наследственного аппарата человека, который представляет собой совокупность генов и внегенных участков ДНК – главной молекулы жизни. Коротко всю ДНК, в которой записана наследственная информация о данном организме, называют «геномом».

Раскрытие вчерне строения генома (февраль 2001 года) – событие столь же ключевое для истории человечества, как открытие электричества, атомной энергии, изобретение радио и телефонной связи и компьютеров. Человек, наконец, получил химическую, молекулярную основу для того, чтобы познать самого себя.

XXI век, несомненно, будет веком биологии. Это признают не только биологи, но и ученые других, далеких от биологии специальностей. В этом веке мы узнаем, что такое память, творческие способности, мы научимся защищать себя от многих болезней и лечить заболевания, которые мы сейчас называем неизлечимыми (рак, например).

Эта книга рассказывает о геноме. Каждый, кому интересно узнать о себе что-то новое, прочтет её с интересом и пользой для себя. Она написана достаточно просто, чтобы одолеть её до конца, хотя, конечно, неподготовленному читателю, который давно забыл школьный курс биологии, придется приложить некоторые усилия. Но они будут вознаграждены тем, что читатель узнает для себя массу нового, чего нет пока еще ни в одном учебнике, узнает многое из того, что

некоторые биологи далеко еще сами не освоили.

Эта книга – слепок новой биологии, она объясняет (и достаточно понятно), почему наша жизнь все больше и больше будет зависеть от того, как мы сумеем распорядиться тем информационным богатством, которое нам подарил прошлый век. Сейчас главная проблема состоит в том, как превратить гигантский объем новых знаний о геноме в новое качество нашей жизни – здоровье, долголетие, победу над болезнями, использование всех научных способностей, заложенных в нас природой и родителями.

Не поленитесь дочитать книгу до конца. Дочитав последнюю страницу, вы почувствуете себя гордым за человечество, которое, наконец, начинает познавать самое себя. Мы на полпути к себе. Вы сможете сами участвовать в освоении второй половины пути – для многих читателей это может стать делом жизни.

Прочтя эту книгу, вы очень многое узнаете о себе и окружающих вас существах. Разве это не интересно?

Академик Л. Киселев

ОБЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ

*Мир не просто удивительнее, чем
мы себе представляем, —
он удивительнее,
чем мы можем себе представить.*

Джон Бердон Холдейн

Человек – вершина эволюции живой природы на Земле. Такое утверждение общепризнанно, и оно обычно ни у кого не вызывает сомнения. Знаменитый молекулярный биолог, лауреат Нобелевской премии Дж. Уотсон писал: «Легко видеть в человеке существо совершенно особое, отличное от всех прочих живых существ. Лишь он изобрел сложные языки, дающие ему средство для обмена идеями и эмоциями. Он создал великие цивилизации, изменившие окружающий мир так, как не могло бы его изменить никакое другое животное. Поэтому человек всегда был склонен считать, что он занимает в природе не совсем обычное место». Но эта мысль принадлежит самому человеку, и поэтому в ней есть элемент субъективности. Безусловно, в том, что касается мыслительных функций, данное утверждение во многом правильно. Человек действительно царствует на Земле. Он уже давно в значительной мере встал над природой, перестал быть прямым объектом ее естественного отбора. Достижения человеческой цивилизации в целом огромны, они

изменили облик всей нашей планеты, дошла даже очередь до других планет.

Однако царствование человека на Земле и в космосе не безгранично. До полного совершенства ему – царю природы – еще очень далеко. Существует множество неподвластных человеку проблем даже на планете Земля. Катаклизмы и стихии порой ставят человечество в тупик. Да и мы сами по ряду параметров сильно уступаем другим представителям животного мира, обитающим вокруг нас. Во многих отношениях мы чересчур слабы, ранимы. Это проявляется в нашей сильной уязвимости к воздействиям различных физических и химических факторов окружающей среды, в слабой устойчивости к действию различных патогенов, низкой плодовитости, относительно короткой продолжительности полноценной жизни. В отличие от других животных нашему зрению доступен лишь ничтожно малый участок электромагнитного спектра, а обоняние не способно воспринять и сотой доли окружающих нас запахов. Некоторые животные (рыбы, птицы) способны различать сигналы, которые человек вообще не воспринимает без специальных приборов. Гомер даже говорил: «Меж всевозможных существ, которые дышат и ходят, здесь, на нашей земле, человек наиболее жалок». Пожалуй, самую уничижительную оценку человеку дал один американец, который подсчитал, что в организме человека, весящего 70 кг, содержится 45,5 кг кислорода, 12,6 кг углерода, 7 кг водорода, 2,1 кг азота, 1,4 кг кальция, 700 г фосфо-

ра, а всех остальных элементов, вместе взятых (в основном калия, серы, натрия, хлора, магния, железа и цинка), – около 700 г. И всё это «богатство» стоит всего 1 доллар 98 центов. Но это уже крайность.

Куда серьезнее то, что человечество страдает от многочисленных наследственных патологий, болезней сердечно–сосудистой системы, злокачественных заболеваний, иммунодефицита и травматизма. Мы по–прежнему подвержены разнообразным вирусным инфекциям, идет широкое распространение СПИДа, гепатита и других грозных инфекционных заболеваний. Кроме того, человечество обременено и многочисленными пороками, которые сопровождают всю его историю. Наркомания, алкоголизм, эпилепсия и шизофрения – все это сопутствует пребыванию человека на Земле. В ходе всей истории человечество вело многочисленные войны, в которых были уничтожены сотни миллионов его представителей, и даже в XXI веке существует терроризм, растет преступность. Исчезают одни «сверх–человеки», появляются другие, даже в наше время, казалось бы, далекое от времени дикарей, отдельные страны объявляют себя «сверхдержавами» и начинают диктовать миру свои законы жизни и поведения. Нарушаются все возможные моральные и библейские принципы. Так что «царь природы» далеко не во всех отношениях выглядит совершенным, ему требуются значительная помощь и защита.

Но, несмотря на все «минусы», человеческая популяция

продолжает неуклонно расти и процветать, в ней сохраняется и превалирует жизнеутверждающее и творческое начало. Достижения человека на планете Земля огромны. В чем же причина всего этого? В значительной мере это результат реализации той информации, которая заложена природой в нашем генетическом аппарате.

Известно, что мы все в той или иной мере эгоисты. Человека больше всего на свете интересует он сам. Все, что имеет к нему отношение, – предмет наивысшего внимания. Со временем пришло понимание того, что все упирается в биологию человека, а вся биология человека упирается в геном. Козьма Прутков говорил: зри в корень. В организме человека главный «корень» – это и есть геном. Стало ясно, что основной путь к исправлению многочисленных «слабостей» человека лежит через детальное изучение строения и работы его наследственной информации, содержащейся в геноме. Но долгое время это не удавалось сделать, поскольку ученые не располагали соответствующими подходами и методами. И как только к концу XX века появились реальные научные, методические и технические возможности определять структуры больших по размерам молекул, кодирующих наследственную информацию (геномов), сразу после расшифровки ДНК простых организмов (вирусы, бактерии, дрожжи, червь) одним из первых сложных организмов, чья ДНК была расшифрована, стал человек. Знаменательно, что даже структура генома такого классического генетического

объекта, как дрозофила, который исследуется существенно дольше и который значительно проще устроен, была определена не раньше, а почти одновременно с геномом человека.

Успехи в изучении генома человека стали возможными в первую очередь благодаря усилиям международного проекта «Геном человека», который возник и реализовался в результате напряженной работы большого сообщества ученых. Инициатором этого движения с самого начала (конец 80-х годов) стал лауреат Нобелевской премии знаменитый ученый Дж. Уотсон. В России таким энтузиастом был академик А. А. Баев (1904—1994). В 1988 году он обратился к М. С. Горбачеву с письмом, в котором предложил организовать государственный научный проект по изучению генома человека. Как в нашей стране, так и за рубежом эта идея первоначально была встречена рядом ученых и общественных деятелей весьма критически. Им казалось, что задача просто невыполнима, а труд будет сизифов. Но время шло, и довольно скоро научное сообщество во всем мире стало обсуждать ее всерьез. Ученые смогли убедить свои правительства и бизнесменов, что определить полную структуру ДНК человека – важнейшая и насущнейшая задача для всего человечества. В результате этих усилий в 1989—1990 гг. в США и в СССР, а затем и в ряде других стран начали функционировать соответствующие научные программы. Чуть позднее возникла Международная организация по изучению генома человека (Human Genome Organization, сокращенно HUGO).

В самом начале задача казалась сверхсложной, а ее осуществление сверхдорогим. Но научная мысль, интеллект и энтузиазм множества исследователей из разных стран, помноженные на огромное финансирование, позволили в конечном итоге решить эту грандиозную задачу. На реализацию проекта были выделены огромные средства. Крупный вклад в решение этой проблемы (как финансовый, так и научный) был сделан в дальнейшем частной американской компанией «Celera Genomics». В сумме, по имеющимся оценкам, на определение полной структуры генома человека было затрачено свыше 6 млрд. долларов. Проект «Геном человека» стал одним из самых дорогостоящих из всех, когда-либо создаваемых на земле. Для сравнения: весь годовой бюджет Российской Федерации на 2000 год был равен 60 млрд. долларов. Грандиозная работа проводилась одновременно в двух десятках стран мира, включая США, Англию, Францию, Германию, Японию, Китай и Россию, и была осуществлена за срок чуть более 10 лет. Основных инициаторов и исполнителей проекта «Геном человека» (Джеймса Уотсона, Френсиса Коллинза, Крега Вен-тера) уже называли «рыцарями двойной спирали».

Как сказал профессор Майкл Декстер (руководитель британской части проекта), определение полной структуры генома человека представляет собой одно из величайших достижений человечества, которое превосходит по своему значению высадку человека на Луне.

Правда, едва ли раскрытие тайн структуры генома человека станет панацеей для человечества. Ажиотаж вокруг проекта «Геном человека» создает несколько искаженную картину, будто бы знание молекулярной организации генома уже сейчас решает все проблемы человека. На этом фоне возникают даже рассуждения об узко прагматическом «геноцентризме», который формирует у общества лишь кратковременную иллюзию научного успеха. Но серьезные ученые понимают, что это всего лишь первый, начальный этап. Он уже получил и свое название – «структурный». Когда-то один из отцов молекулярной биологии, нобелевский лауреат Ф. Крик говорил: «Не знаешь функции – изучай структуру». Теперь неизбежно должен последовать второй, и, скорее всего, даже более важный этап – «функциональный» – изучение функции генов. Эрик Ландер, возглавлявший исследование генома человека в Массачусетском технологическом институте, сказал в 2000 году: «В июне люди, вероятно, полагали, что на этом исследование закончится. Но я не знаю, поняли ли люди, что мы обнаружили в геноме самую величайшую в мире книгу истории. Мы постоянно просыпаемся ночью для того, чтобы продолжить читать истории, которые заключены в геноме. Это так здорово!»

Однако и преуменьшать значение состоявшегося «структурного» этапа в изучении человеческого генома нельзя. В настоящее время биология в целом (как наука о жизни) встает на принципиально новые, геномные, рельсы. Реали-

зация проекта «Геном человека», подобно любому другому крупному и хорошо организованному проекту, одновременно способствовала прогрессу молекулярной биологии и генетики в целом. Были в значительной мере усовершенствованы методическая и приборная база науки, мощный импульс получили такие, по сути дела, вновь созданные направления, как геномика (изучение целых геномов), протеомика (изучение совокупности белков) и ряд других. С самого начала работ по геномному проекту мир договорился об открытости, доступности всей получаемой информации для его участников, независимо от их вклада и государственной принадлежности. Сейчас существуют десятки мощных баз данных, доступных любому пользователю, в которых аккумулирована гигантская информация о структуре не только генома человека, но и геномов многих других организмов.

Только благодаря вновь полученной конкретной информации о генетическом аппарате человека становится возможным исправлять генетические дефекты, лечить различные заболевания, корректировать психику, бороться с вирусными инфекциями, разрабатывать совершенные лекарственные средства и выявлять мишени, на которые они направлены, создавать новые поколения диагностических и профилактических средств и в результате существенно продлить полноценную жизнь человека. По этой причине известный генетик Джереми Рифкин сказал: «Кому принадлежат гены, тому принадлежит 21-е столетие». А полный

текст, записанный в геноме человека, иногда называют даже несколько возвышенно Энциклопедией жизни.

Итак, на рубеже третьего тысячелетия человечество наконец–то раскрыло одну из важнейших для него тайн – структуру генома *Homo sapiens* (человека разумного). Произошло то, что еще в 1957 году предсказывал российский академик Владимир Александрович Энгель–гардт: «Не нужно быть беспочвенным оптимистом, чтобы верить, что через пятьдесят лет биологический код – химическая зашифровка наследственных свойств – будет расшифрован и прочитан. С этого момента человек станет полным властелином живой материи».

Знаменательно, что структура генома человека вчерне была определена к середине 2000 г., когда исполнилось 100 лет с официального начала генетики как науки (переоткрытие менделеевских фундаментальных законов наследственности произошло в 1900 г.). Полное завершение этой работы намечено к 2003 году, когда будет опубликован окончательный текст, записанный в геноме. Кстати, 2003 год юбилейный – 50 лет прошло с тех пор, как Дж. Уотсон и Ф. Крик открыли структуру ДНК, которая представляет собой двойную спираль.

Нельзя преувеличивать успехи российских ученых в завершившемся международном геномном проекте, но не стоит и преуменьшать их. В первую очередь следует вспомнить выдающегося ученого академика А. А. Баева, который сто-

ял у истоков этого проекта в СССР. Заметный вклад в изучение генома человека был сделан российскими учеными в различных областях исследования, особенно в таких, как функциональная геномика, этногеномика и биоинформатика. В настоящее время около 70 ученых России являются членами всемирной организации HUGO, избрание в которую осуществляется тайным международным голосованием на основании оценки публикаций кандидатов. Все эти годы российская программа «Геном человека» в меру сил финансировалась Минпромнауки РФ и поддерживалась Президиумом РАН. Конечно, жаль, что этих средств было явно мало вато на фоне общего финансирования геномной программы в мире, но, как это часто бывало в прошлом, мозги российских ученых в известной мере компенсировали недостаток материальных средств.

* * *

Успешное и широко разрекламированное определение полной структуры генома человека послужило основным поводом для написания этой книги. Набожный руководитель международной программы «Геном человека» Ф. Коллинз даже назвал текст, записанный в геноме человека, «языком Бога». Однако значение произошедшего события до сих пор не в полной мере понято широкой общественностью. Академик А. А. Баев еще в середине 90-х годов прошлого столетия

отмечал с сожалением, что развитие современной биологии сделало ее малодоступной для неспециалистов. В этой связи, несмотря на гигантские научные успехи, мистика и суеверия не только продолжают существовать в современном обществе, но даже прогрессируют. Хотелось бы надеяться, что эта книга хотя бы в небольшой мере поможет закрыть имеющийся пробел в понимании сути и значения последних достижений ученых. Она предназначена не для узких специалистов, которые и так понимают всю суть проблемы, а для самой широкой аудитории. Но тема, которой посвящена книга, весьма специальная. Поэтому в самом начале нельзя было не остановиться хотя бы кратко на истории вопроса, необходимо также дать объяснение хотя бы части той специальной терминологии, которая используется на своей «кухне» генетиками. Жан-Жак Руссо писал: «Мудрецы, которые хотят говорить с простым народом своим, а не его языком, никогда не смогут стать ему понятными. Однако есть множество разного рода понятий, которые невозможно перевести на язык народа». Попробуем и мы для начала сделать такой перевод, отчетливо понимая при этом, что, согласно известному закону Мей-ера, «усложнять – просто, упрощать – сложно».

ЧАСТЬ I СТРУКТУРА ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

ЧТО ТАКОЕ ГЕНОМ?

Вопросы вечны, ответы обусловлены временем.
Е. Чаргафф

*В диалоге с жизнью важен не ее вопрос, а наш
ответ.*
М. И. Цветаева

С самого начала определимся, что мы здесь будем подразумевать под словом **геном**. Сам этот термин впервые был предложен в 1920 году немецким генетиком Г. Винклером. Тогда уже существовал другой научный термин – **генотип**, введенный в арсенал генетиков В. Иогансеном еще в 1909 году, под которым подразумевалась совокупность всех наследственных задатков данной конкретной клетки или данного конкретного организма. Впоследствии Иогансен сам с удивлением говорил, что его «словечко» неожиданно материализовалось в возникшей позднее хромосомной теории Т. Моргана. Но вот появился новый термин – геном. В отличие

от генотипа этот термин должен был стать *характеристикой целого вида организмов, а не конкретной особи*. И это стало новым этапом в развитии генетики.

В биологическом словаре понятие **геном** определяется как совокупность генов, характерных для гаплоидного (одинарного) набора хромосом данного вида организмов. Такая формулировка звучит не совсем понятно для неспециалиста, а главное, она неточна в современном понимании этого слова. Основу генома составляет молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты, хорошо известная в сокращенном виде как ДНК. Ведь все геномы (ДНК) содержат по крайней мере два вида информации: кодированная информация о структуре молекул-посредников (так называемых РНК) и белка (эта информация содержится в генах), а также инструкции, которые определяют время и место проявления этой информации при развитии и дальнейшей жизнедеятельности организма (эта информация в основном расположена в межгенных участках, хотя частично и в самих генах). Сами гены занимают очень небольшую часть генома, но при этом составляют его основу. Информация, записанная в генах, – это своего рода «инструкция» для изготовления белков, главных строительных кирпичиков нашего тела. «На плечах» генов лежит огромная ответственность за то, как будет выглядеть и работать каждая клетка и организм в целом. Они управляют нашей жизнью от момента зачатия до самого последнего вздоха, без них не функционирует ни один орган, не течет

кровь, не бьется сердце, не работают печень и мозг.

Однако для полной характеристики генома недостаточно заложенной в нем информации о структуре белков. Нужны еще данные об элементах генетического аппарата, которые принимают участие в работе (**экспрессии**) генов, регулируют их проявление на разных этапах развития и в разных жизненных ситуациях.

Но даже и этого мало для полного определения генома. Ведь в геноме присутствуют также элементы, способствующие его самовоспроизведению (**репликации**), компактной упаковке ДНК в ядре и еще какие-то непонятные пока еще участки, иногда называемые «эгоистичными» (то есть как бы служащими только для самих себя). По всем этим причинам сегодня, когда речь идет о геноме, обычно имеют в виду всю совокупность последовательностей ДНК, представленных в хромосомах ядер клеток определенного вида организмов, включая, конечно, и гены. В этой книге мы будем подразумевать именно такое определение. Вместе с тем следует помнить, что в некоторых других структурах (органеллах) клетки также присутствует генетическая информация, необходимая для функционирования организмов. В частности, у всех животных организмов, в том числе и у человека, имеется еще и митохондриальный геном, то есть молекулы ДНК, присутствующие в таких внутриклеточных структурах, как митохондрии, и содержащие ряд так называемых митохондриальных генов. Митохондриальный геном человека очень

небольшой по сравнению с ядерным геномом, расположенным в хромосомах, но, тем не менее, его вклад в клеточный метаболизм весьма существенен.

Понятно, что знание одной лишь структуры ДНК вовсе не достаточно для полного описания наследственной системы клетки. Этому выводу в литературе дана следующая аналогия: сведения о числе и форме кирпичей не могут раскрыть замысла готического собора и хода его постройки. В более широком смысле наследственную систему клетки составляют не только структура ДНК, но и другие ее компоненты, совокупность которых и факторы окружающей среды определяют, как геном будет работать, как пойдет ход индивидуального развития и как возникший организм будет жить потом.

НЕМНОГО ИСТОРИИ, НЕМНОГО ТЕРМИНОЛОГИИ

*По-видимому, на свете нет ничего,
что не могло бы случиться.*

М. Твен

Некоторым читателям может показаться скучным и малоинтересным содержание этого раздела книги. Но хотелось бы таким читателям напомнить, что даже в захватывающем детективе бывают вроде бы малоинтересные страницы, которые, однако, при дальнейшем изложении часто оказываются важны для понимания происходящего.

Сначала несколько слов о генетике. Без сомнения, наивысшим достижением в биологии ушедшего двадцатого века было появление и развитие этой науки, а также раскрытие с ее помощью молекулярной природы наследственности. И теперь уже мало верится, что было время, когда в нашей стране генетику называли «продажной девкой империализма», а ученых–генетиков – презренным тогда словосочетанием «вейсманисты–морганисты» (производное от имен немца Августа Вейсмана (1834—1914) и нобелевского лауреата американца Томаса Ханта Моргана (1866—1945), которые сформулировали представления о дискретности генов, их локализации в хромосомах, обосновали хромосом-

ную теорию наследственности). Сейчас во всем мире генетика не только получила «путевку в жизнь», но пребывает на законных основаниях в славе и почете.

В отличие от многих других биологических наук генетика с момента своего возникновения стремилась быть точной наукой. И вся история генетики – это история создания и использования в эксперименте все более и более точных методов и подходов, что сближает ее с такими точными науками, как физика, химия и математика.

А начало всему было положено чешским монахом Грегором Менделем, который в 1865 году опубликовал свой фундаментальный труд

с математическими расчетами, указывающими на существование неких абстрактных дискретных частиц, передающих наследственные свойства («частицы наследственности»), названных позднее **генами**. Эта феноменальная работа Менделя, осуществленная на горохе, не произвела особого эффекта на его современников и была забыта вплоть до 1900 года (научная мысль в то время еще не созрела для ее восприятия). Сам Мендель после неудачных попыток получить аналогичные результаты при скрещивании других растений прекратил опыты и до конца жизни занимался садоводством, пчеловодством и метеорологическими наблюдениями.

Лишь спустя 35 лет произошло то, что и должно было случиться: законы Менделя были переоткрыты независимо и

одновременно тремя разными исследователями (Г. де Фризом, Э. Чермаком и К. Корренсом), после чего и начала интенсивно развиваться наука, получившая позднее название **генетика**. С тех пор эта наука и рожденные на ее основе молекулярная генетика и геномика занимают лидирующее положение среди прочих наук о природе, став в итоге одними из основных, определяющих сегодняшней и завтрашний день развития человечества.

Вскоре после открытия основных законов генетики было установлено, что маленькие продолговатые тельца, наблюдаемые под микроскопом в ядрах клеток, которые были названы **хромосомами**, ведут себя именно так, как это ожидалось от «единиц наследственности» Менделя. Но уже тогда было ясно, что число генов должно быть больше, чем число хромосом. В 1910 году Томас Хант Морган начал изучать относительно простой и удобный для анализа генетический аппарат плодовой мушки дрозофилы, что привело в конечном итоге к созданию хромосомной теории наследственности. Согласно этой теории, существуют многочисленные гены, которые линейно расположены в хромосомах, и их последовательность в будущем может быть расшифрована.

Известно, что гены управляют развитием любого живого организма с момента его рождения и до смерти. Гены достаются нам от родителей, и от них в значительной мере зависят наши физические параметры, внешность, склонность к различным заболеваниям или, наоборот, своего рода имму-

нитет к ним. При этом следует обратить внимание на то, что такие черты, как характер, убеждения, привычки, поведение и даже способности также определяются в значительной мере генетически, хотя здесь существенную роль могут играть и социальные факторы, такие, как условия жизни, воспитание, образование, окружение.

Лишь в 40–е годы прошлого века была установлена материальная основа генов. Выяснилось, что ею служит одна из так называемых нуклеиновых кислот, а именно **дезоксирибонуклеиновая кислота** (сокращенно, ДНК). Само существование нуклеиновых кислот было обнаружено швейцарским биохимиком Ф. Мишером еще в 1868 году, то есть всего через три года после открытия Менделем своих законов (случайность или закономерность?). Тогда из спермы лосося Ми–шер выделил фосфорсодержащее вещество, происходящее из клеточных ядер, которое он назвал **нуклеином** (от слова нуклеус – ядро), а мы теперь его называем дезоксирибонуклеиновой кислотой. Примечательно, что два таких важных открытия, как обнаружение единицы наследственности и ее физического носителя, были сделаны почти одновременно. Однако, как и в случае с законами Г. Менделя, практически никто из исследователей в то время не смог оценить важность открытия Мишера.

В дальнейшем существенный вклад в изучение нуклеиновых кислот внесли немецкий химик Альбрехт Кёссель и американский биохимик русского происхождения А. Ф. Ле-

вин. Первый установил, что в состав нуклеина входят четыре азотсодержащих вещества (их называли азотистыми основаниями): **аденин** (А), **гуанин** (Г), **цитозин** (Ц) и **тимин** (Т) (за это в 1910 г. Кёссель получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине). Затем А. Ф. Левин показал, что в состав нуклеина, кроме тетрады А, Г, Ц и Т, входит вдобавок к фосфорной кислоте еще и сахар **дезоксирибоза**, то есть «рибоза без кислорода». Так и возникло название дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК). Позднее в составе другой нуклеиновой кислоты – **рибонуклеиновой кислоты** (РНК) – была обнаружена рибоза вместо дезок–сирибозы.

А. Ф. Левин предложил одну из первых гипотез о структуре нуклеиновых кислот. Согласно этой гипотезе, нуклеиновые кислоты построены как линейная комбинация связанных друг с друга химической связью нуклеотидов. По мнению Левина, четыре разных нук–леотида, входящие в состав нуклеиновых кислот, связаны последовательно в стандартный тетрануклеотид, который многократно повторяется в структуре нуклеиновой кислоты. И многие исследователи приняли эту гипотезу на веру. Однако столь однообразная и монотонная последовательность не годилась на роль материальной структуры генов. По этой причине долгое время бытовало мнение, что ДНК выполняет какую–то чисто структурную функцию в хромосомах.

Серия открытий, которые привели к современному пониманию генетической важности ДНК и ее основополага-

ющей роли в организации хромосом, началась в середине 20-х годов прошлого века, когда Л. Зильберт на протях и Ф. Гриффит на пневмококках описали опыты по серологической трансформации. В 1944 году американский биолог Освальд Теодор Эвери с соавторами в опытах с пневмококками показали, что с помощью чистого препарата ДНК могут быть специфически изменены их наследственные свойства. Однако даже эти безупречные результаты не убедили ученых полностью в том, что ДНК – это вещество наследственности. Они заставили ученых только усомниться в том, что ДНК играет чисто структурную роль в хромосомах. Продолжала господствовать теория белковой природы гена.

И такая ситуация сохранялась вплоть до апреля 1953 года.

ДНК – МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОСНОВА ГЕНОМА

*Сколько истин, признаваемых нами
в настоящее время бесспорными,
в момент провозглашения их казались
лишь парадоксами или даже ересьми!*
Екатерина II

*Что мыслимо – то возможно,
что возможно – то мыслимо.*
Г. Лейбниц

Тонкое устройство ДНК

Чтобы дальнейшее повествование было более ясным для читателя, рассмотрим сначала подробнее, как же устроена эта странная и загадочная молекула ДНК.

Итак, ДНК состоит из 4-х азотистых оснований, а также сахара (дезоксирибозы) и фосфорной кислоты. Два азотистых основания (сокращенно называемых Ц и Т) относятся к классу так называемых пиримидиновых оснований, а два других (А и Г) – к пуриновым основаниям. Такое разделение связано с особенностями их структур, которые показаны на рис. 1.

Отдельные основания связаны в цепочке ДНК сахаро-фосфатными связями. Эти связи изображены на следующем рисунке (рис. 2).

Все это известно уже довольно давно. Но детальное устройство молекулы ДНК стало понятно лишь спустя почти 90 лет после знаменитых работ Менделя и открытия Мишера. 25 апреля 1953 г. в английском журнале «*Nature*» было опубликовано небольшое письмо молодых и тогда еще мало известных ученых Джеймса Уотсона и Френсиса Крика редактору журнала. Оно начиналось словами: «Мы хотели бы предложить свои соображения по поводу структуры соли

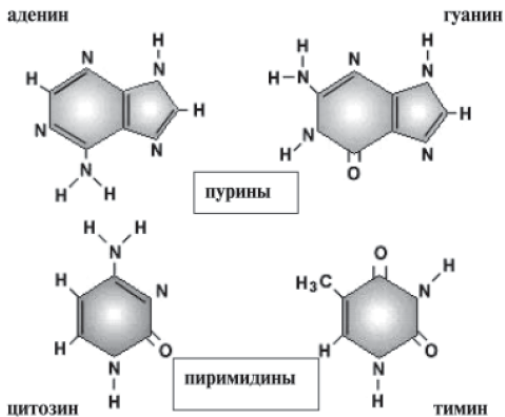


Рис. 1. Структура азотистых оснований (элементарных «букв»), из которых построена молекула ДНК

ДНК. Эта структура имеет новые свойства, которые представляют большой биологический интерес». Статья содержала всего около 900 слов, но – и это не преувеличение – каждое из них оказалось на вес золота.

А началось все так. В 1951 году на симпозиуме в Неаполе американец Джеймс Уотсон встретился с англичанином Морисом Уилкинсом. Конечно же, они тогда не могли себе даже представить, что в результате этой встречи они станут нобелевскими лауреатами. В то время Уилкинс со своей коллегой Розалиндой Франклин проводили в Кембриджском университете рентгеноструктурный анализ ДНК и определили, что молекула ДНК представляет собой, скорее всего, спираль. После разговора с Уилкинсом Уотсон «загорелся» и решил заняться исследованием структуры нуклеиновых кислот. Он перебрался в Кембридж, где познакомился с Френсисом Криком. Ученые решили совместными усилиями попытаться понять, как устроена ДНК. Работа началась не на пустом месте. Исследователи уже знали

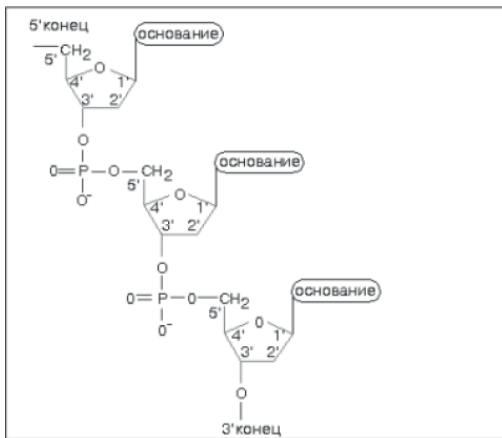


Рис. 2. Химическая структура цепи ДНК

о существовании двух типов нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), знали и то, из чего они состоят. В их распоряжении были фотографии рентгеноструктурного анализа, полученные Р. Франклин. Кроме того, Эрвин Чаргафф сформулировал к тому времени очень важное правило, согласно которому в ДНК число А всегда равно числу Т, а число Г равно числу Ц. А далее сработала «игра ума». Результатом этой «игры» и стала статья в журнале «Nature», в которой Дж. Уотсон и Ф. Крик описали созданную ими теоретически модель строения молекулы ДНК. (Уотсону к этому времени еще не исполнилось и 25 лет, а Крику было 37). Согласно их «научной фантазии», основанной тем не менее на определенных

твердо установленных фактах, молекула ДНК должна состоять из двух гигантских полимерных цепочек. Звенья каждого полимера состоят из **нуклеотидов**: углевода дезоксирибозы, остатка фосфорной кислоты и одного из 4 азотистых оснований (А, Г, Т или Ц). Последовательность звеньев в цепочке может быть любой, но эта последовательность строго связана с последовательностью звеньев в другой (парной) полимерной цепочке: напротив А должно быть Т, напротив Т должно быть А, напротив Ц должно быть Г, а напротив Г должно быть Ц (**правило комплементарности**) (рис. 3).

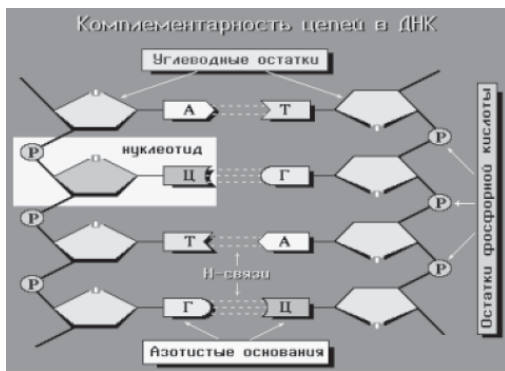


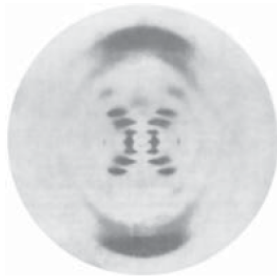
Рис. 3. Схема взаимодействия двух комплементарных цепей в молекуле ДНК

Две полимерные цепи закручены в правильную двойную спираль. Они удерживаются вместе посредством водород-

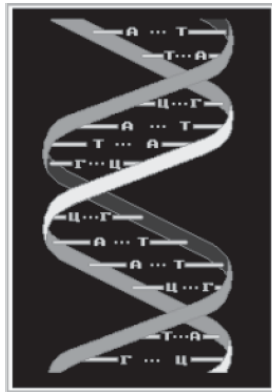
ных связей между парами оснований (А—Т и Г—Ц) подобно ступенькам лестницы. По этой причине говорят, что две цепи ДНК комплементарны. Для природы это не удивительно. Известно множество примеров комплементарности. Комплементарны, например, древнекитайские символы «инь» и «янь», гнезда розетки и штырьки вилки.

Двойная спираль ДНК схематически изображена на рис. 4. Внешне она напоминает веревочную лестницу, завитую в правую спираль. Ступенями в этой лестнице являются пары нуклеотидов, а связывающие их «боковинки» состоят из сахара—фосфатного остова.

Так была открыта знаменитая «двойная спираль». Если последовательность звеньев (нуклеотидов) в ДНК рассматривать как ее первичную структуру, то двойная спираль — это уже вторичная структура ДНК. Предложенная Уотсоном и Криком модель «двойной спирали» изящно решала не только проблему кодирования информации,



а



б

Рис. 4. Знаменитая двойная спираль ДНК а – Рентгенограмма ДНК, полученная Р. Франклин, которая помогла Уотсону и Крику найти ключ к двухспиральной структуре ДНК; б – Схематическое изображение двухспиральной молекулы ДНК

но и удвоения (репликации) гена. В 1962 году Дж. Уотсон, Ф. Крик и Морис Уилкинс получили по достоинству за

это достижение Нобелевскую премию. А ДНК была названа самой главной молекулой живой природы. Во всем этом, конечно же, сыграли свою роль точные сведения о строении ДНК, но не в меньшей мере и «провидческие» построения сложной пространственной структуры, что потребовало от исследователей не только логики, но и творческого воображения – качества, присущего художникам, писателям и поэтам. «Здесь, в Кембридже, произошло, быть может, самое выдающееся после книги Дарвина событие в биологии – Уотсон и Крик раскрыли структуру гена!» – писал в то время в Копенгаген Нильсу Бору его бывший ученик М. Дельбрюк. Известный испанский художник Сальвадор Дали после открытия двойной спирали сказал, что это для него явилось доказательством существования Бога, и изобразил ДНК на одной из своих картин.

Итак, интенсивный мозговой штурм, предпринятый учеными, завершился полным успехом! В историческом масштабе открытие структуры ДНК сопоставимо с открытием структуры атома. Если выяснение строения атома привело к появлению квантовой физики, то открытие структуры ДНК дало начало молекулярной биологии.

Каковыми же оказались главные физические параметры ДНК человека – этой главной его молекулы? Диаметр двойной спирали равен 2 нанометрам ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$); расстояние между соседними парами оснований («ступеньками») составляет 0,34 нм; один поворот спирали состоит из

10 пар оснований. Последовательность пар нуклеотидов в ДНК нерегулярна, но сами пары уложены в молекуле как в кристалле. Это дало основание характеризовать молекулу ДНК как линейный аperiодический кристалл. Число отдельных молекул ДНК в клетке равно числу хромосом. Длина такой молекулы в наибольшей по размеру хромосоме 1 человека составляет около 8 см. Подобных гигантских полимеров пока не выявлено ни в природе, ни среди искусственно синтезированных химических соединений. У человека длина всех молекул ДНК, содержащихся во всех хромосомах одной клетке, составляет примерно 2 метра. Следовательно, длина молекул ДНК в миллиард раз больше их толщины. Так как организм взрослого человека состоит примерно из $5 \times 10^{13} - 10^{14}$ клеток, то общая длина всех молекул ДНК в организме равна 10^{11} км (это почти в тысячу раз больше расстояния от Земли до Солнца). Вот такая она, суммарная ДНК всего лишь одного человека!

Когда говорят о размере генома, то подразумевают общее содержание ДНК в единичном наборе хромосом ядра. Такой набор хромосом называют гаплоидным. Дело в том, что большинство клеток нашего организма содержит двойной (диплоидный) набор совершенно одинаковых хромосом (только у мужчин 2 половые хромосомы отличаются). Измерения размера генома приводятся в дальтонах, парах нуклеотидов (п. н.) или пикограммах (пг). Соотношение между

этими единицами измерения следующие: $1 \text{ пг} = 10^{-9} \text{ мг} = 0,6 \times 10^{12} \text{ дальтон} = 0,9 \times 10^9 \text{ п. н.}$ (далее мы будем использовать в основном п. н.). В гаплоидном геноме человека содержится около 3,2 млрд. п. н., что равно 3,5 пг ДНК. Таким образом, в ядре одной клетки человека содержится около 7 пг ДНК. Если учесть, что средний вес клетки человека равен примерно 1000 пг, то легко рассчитать, что ДНК составляет менее 1% от веса клетки. И тем не менее, чтобы воспроизвести самым мелким шрифтом (как в телефонных справочниках) ту огромную информацию, которая содержится в молекулах ДНК одной нашей клетки, понадобилось бы тысяча книг по 1000 страниц в каждой! Вот таков полный размер генома человека – Энциклопедии, написанной четырьмя буквами.

Но не следует думать, что геном человека наибольший из всех существующих в природе. Например, у саламандры и лилии длина молекул ДНК, содержащихся в одной клетке, в тридцать раз больше, чем у человека.

Поскольку молекулы ДНК имеют гигантский размер, их можно выделить и увидеть даже в домашних условиях. Вот как описывается эта простая процедура в рекомендации для кружка «Юный генетик». Во-первых, надо взять любые ткани животных или растительных организмов (например, яблоко или кусок курицы). Затем надо нарезать ткань на кусочки и положить 100 г в обычный миксер. После добавления 1/8 чайной ложки соли и 200 мл холодной воды вся смесь

взбивается на миксере в течение 15 секунд. Далее взбитая смесь процеживается через ситечко. В полученную мякоть надо добавить $1/6$ от ее количества (это будет примерно 2 столовые ложки) моющего средства (для посуды, например) и хорошо размешать. Через 5—10 минут жидкость разливается по пробиркам или любым другим стеклянным емкостям, чтобы в каждой из них было заполнено не больше трети объема. Затем к ней добавляется по чуть—чуть либо сок, выжатый из ананаса, либо раствор, используемый для хранения контактных линз. Все содержимое встряхивается. Делать это надо весьма осторожно, так как если тряхнуть слишком сильно, то гигантские молекулы ДНК поломаются и после этого ничего нельзя будет увидеть глазами. Далее в пробирку медленно вливается равный объем этилового спирта, чтобы он образовал слой поверх смеси. Если после этого покрутить в пробирке стеклянной палочкой, на нее «намотается» вязкая и почти бесцветная масса, которая и представляет собой препарат ДНК.

Генетическая грамматика

После установления химического строения и пространственной структуры ДНК оставалось еще множество вопросов, основной из которых заключался в том, как же ДНК кодирует белки, то есть, что представляет из себя генетический код этой молекулы, какую «грамматику» она использует? На

это в первую очередь и были направлены дальнейшие усилия исследователей.

Итак, установлено, что «буквами» в ДНКовом тексте служат нук–леотиды – элементарные звенья полимерной молекулы ДНК. В ДНК всего 4 нуклеотида (А, Т, Г, Ц). Следовательно, если сравнить каждый из этих нуклеотидов с отдельной буквой, то **алфавит ДНКового текста содержит всего 4 «буквы»**. Как же из этих «букв» формируются «слова» и «предложения»?

Белковые молекулы всех существующих на земле организмов построены всего из 20 аминокислот. Сразу после создания модели ДНК стало ясно, что существует некий код, переводящий четырехбуквенный ДНКовый текст в двадцатибуквенный аминокислотный текст. Элементарные расчеты говорили о том, что число возможных сочетаний, в которых четыре нуклеотида могут быть по–разному расположены в «тексте», достигает астрономических значений. Так, молекула ДНК, состоящая, к примеру, всего из 100 пар нуклеотидов, может теоретически кодировать 4^{100} различных белковых «текстов». Какова же ситуация на самом деле?

Одним из первых в этом пытался разобраться русский физик Г. Гамов, эмигрировавший в то время в Америку. Наслушавшись многочисленных разговоров о ДНК и узнав, что она содержит – как и карты – всего четыре «масти», Гамов решил «разложить пасьянс» с целью понять устройство генетического кода. Ему сразу стало ясно, что код не может быть

«двоичным», то есть одну аминокислоту в белке должна кодировать не двойка нуклеотидов – «букв», а как минимум тройка. Дело в том, что сочетание из 4 по 2 дает всего 16 комбинаций, а этого недостаточно для кодирования всех 20 аминокислот. Следовательно, рассуждал Гамов, код должен быть по крайней мере трехбуквенным, то есть каждую аминокислоту должна кодировать тройка «букв» в любых сочетаниях. На этом он и остановился, поскольку далее возникало множество вопросов. В частности, такой: число сочетаний из 4 по 3 равно 64, а аминокислот всего 20. Зачем же такая избыточность в трехбуквенном коде?

В то время уже существовал хорошо известный путь, который, в частности, был проделан в свое время французом Жаном Шамполь–оном при дешифровке иероглифов древнего Египта. В качестве основного подспорья для решения стоящей перед ним задачи он использовал базальтовую плиту, которую обнаружили во время военной компании Наполеона в Египет и которая получила название Розеттский камень. На плите одновременно присутствовали две надписи: одна была иероглифическая, а другая – сделанная греческими буквами на греческом языке. К счастью, и язык, и письмо древних греков были в то время уже хорошо известны ученым. В результате сравнение двух текстов Розеттского камня привело к расшифровке египетской иероглифики. Этим путем и двинулись ученые при расшифровке генетического кода. Надо было сравнить два текста: текст, записанный в ДНК,

с текстом, записанным в белке. Однако первоначально ученые не умели «читать» ДНК, а одного известного в то время белкового текста было недостаточно. Пришлось искусственно синтезировать разнообразные короткие фрагменты РНК и синтезировать на них в искусственных системах фрагменты белка. Весной 1961 года в Москве на Международном биохимическом конгрессе М. Ниренберг сообщил, что ему удалось «прочитать» первое «слово» в ДНКовом тексте. Это была тройка букв—AAA (в РНК, соответственно, УУУ), то есть три аденина, стоящие друг за другом, – которая кодирует аминокислоту фенилаланин в белке. Так было положено начало расшифровке генетического кода.

Такой путь в конечном итоге вскоре привел к полной расшифровке генетического кода. Подтвердилось предположение Гамова, что код триплетный: одной аминокислоте в белках соответствует последовательность из 3 нуклеотидов в ДНК и РНК. Такие кодирующие тройки нуклеотидов – «слова» – получили название **кодонов**.

Напомним, что еще Гамов столкнулся с парадоксом: из четырех нуклеотидов может быть построено 64 разных кодонов, а для построения белков используется только 20 различных аминокислот. Решение этого парадокса оказалось в следующем. Большинство аминокислот может кодироваться несколькими кодонами. После выяснения этого обстоятельства генетический код назвали **вырожденным**.

В таблице 1 приведены кодоны, но не в самой ДНК, а

в РНК–посреднике (матричной РНК, или мРНК), образующейся на ДНК, и соответствующие им аминокислоты в белках.

Кроме того, как видно из таблицы, реально для кодирования используются не все возможные кодоны. Три из этих «лишних» кодонов выполняют функцию стоп–сигналов, обеспечивая прекращение синтеза белковой цепи.

Если внимательно посмотреть на таблицу 1, то видно, что вырожденность генетического кода носит не совсем случайный характер. Хотя код триплетный, основную нагрузку несут первые два нуклеотида в каждом кодоне. Чаще всего в разных кодонах, кодирующих одну и ту же аминокислоту, отличается лишь третий нуклеотид.

Таблица 1. Генетический словарь. Указаны аминокислоты, встречающиеся в белках, и соответствующие им кодоны в комплементарной ДНК матричной РНК

Аланин	Аргинин	Аспарагин	Аспарагиновая кислота	Валин
ГГУ, ГПА, ГЩЦ, ГЦГ	ЦГУ, ЦГА, ЦЩЦ, ЦГГ, АГА, АГГ	ГАУ, ГАЦ	ААУ, ААЦ	ГУУ, ГУЦ, ГУА, ГУГ
Гистидин	Глицин	Глутамин	Глутаминовая кислота	Изолейцин
ЦАУ, ЦАЦ	ГГУ, ГГА, ГЩЦ, ГГГ	ГАА, ГАГ	ЦАА, ЦАГ	АУУ, АУА, АУЦ
Лейцин	Лизин	Метионин	Пролин	Серин
УУА, УУГ, ЦУЦ, ЦУГ, ЦУА, ЦУЦ	ААА, ААГ	АУГ	ЩЩГ, ЩЩЦ, ЦЦА, ЦЦУ	АГУ, АГЦ, УЦА, УЦГ, УЦУ, УЦЦ
Тирозин	Треонин	Фенилаланин	Триптофан	Цистеин
УАУ, УАЦ	АЦУ, АЦА, АЩГ, АЩЦ	УУУ, УУЦ	УГГ	УГУ, УГЦ
Нег аминокислоты				
УАА, УАГ, УГА				

Генетический код первоначально был расшифрован у таких простых организмов, как фаги и бактерии. В дальнейшем оказалось, что он универсален (за очень редким исключением) для геномов всех существующих ныне живых организмах (от бактерий до человека). Небольшие отличия, о которых мы поговорим далее, были выявлены при сравнении ядерного и митохондриального геномов.

Итак, как в привычном нам тексте книги, вся информация записана в ДНК последовательностью расположения четырех составляющих ее «букв» – нуклеотидов. Таким образом, ДНКовый текст написан с помощью А, Т, Ц, Г–алфавита. При этом только текст одной из двух цепей ДНК обычно кодирующий, а другая цепь, как правило, не кодирующая. Хотя известно, что в каждом правиле есть исключения. Если читатель попробует написать этими четырьмя буквами какие–ни–

будь русские слова, то у него ничего не получится. «Словом» в ДНКовом тексте, условно говоря, служит определенное сочетание трех нуклеотидов, которому соответствует конкретная аминокислота в белке, являющемся также полимером. Таким образом, в клетке четырьмя буквами записано два десятка «слов» (аминокислот – составных частей белков). И, наконец, как «предложение» в ДНКовом тексте можно рассматривать полный набор триплетов, кодирующих определенный белок, то есть ген. Таким образом, генетический алфавит состоит всего из 4 букв, а генетический словарь из 20 слов. В этой связи вспомним, что даже словарь Элочки–людоедки из романа И. Ильфа и Е. Петрова «Двенадцать стульев» состоял из 30 слов, а «Словарь языка произведений А. С. Пушкина» насчитывает примерно 20 тыс. слов.

Существует строгая закономерность: чем длиннее код (чем больше в нем знаков), тем короче тексты. Огромный по размерам код представляют собой, например, китайские иероглифы. В результате этого иероглифические тексты существенно более кратки по сравнению с другими системами письма, в том числе и нашей. Однако для создания генетического кода природа выбрала всего 4 «буквы». Такой код предполагает наличие длинных текстов, что и реализовалось природой в виде создания гигантских молекул ДНК. При написании полного «текста» генома человека потребовалось около 3,2 млрд. «букв». Для сравнения: в священной книге Бытия, написанной на древнееврейском языке, содер-

жится всего 78100 букв.

Размножение ДНК (репликация)

Важно то, что структура ДНК, открытая Уотсоном и Криком, многое прояснила относительно разных механизмов функционирования этой молекулы в клетке. ДНК не только кодирует генетическую информацию, но и самовоспроизводится (удваивается) при каждом клеточном делении. И вскоре уже было экспериментально установлено, что одновременно с делением клетки ДНК снимает с самой себя точные копии в процессе **удвоения**, или **репликации**. Во время клеточного деления слабые связи между двумя цепями двойной спирали ДНК разрушаются, в результате чего нити разделяются. Затем на каждой из них строится вторая «дочерняя» (комплементарная) цепь ДНК. В результате этого молекула ДНК удваивается, как и клетка, и в обеих клетках оказывается по одной полной копии ДНК. Копии должны быть полностью идентичными, чтобы сохранить всю генетическую информацию.

Процесс репликации играет ключевую роль в сохранении одной и той же генетической информации в разных клетках, образующихся при их делении. В общем виде художественно он изображен на рис. 5. Однако реальные механизмы репликации довольно сложны, и до настоящего времени еще не

все тонкие детали этого процесса известны, особенно применительно к геномам высших животных организмов, включая человека.



Рис. 5. Схема репликации ДНК

В общем виде этот процесс выглядит следующим образом. В каждой хромосоме ДНК удваивается не с начала до конца, а отдельными кусками (**репликонами**). Средний размер репликона составляет около 30 мкм. Тем самым в составе генома человека должно встречаться более 50 000 репликонов, участков ДНК, которые синтезируются в ядре как независимые единицы. И это имеет свой глубокий смысл.

Если бы каждая из молекул ДНК удваивалась как один репликон от начала до конца молекулы, то при скорости синтеза 0,5 мкм в минуту (а она именно такова у человека) удвоение первой хромосомы, имеющей длину ДНК около 7 см, занимало бы 140 000 минут, или около трех месяцев. На самом деле благодаря полирепликонному строению молекул ДНК весь процесс занимает всего 7—12 часов. Отдельные относительно короткие репликоны соединяются друг с другом, обеспечивая этим процесс воспроизведения целой молекулы ДНК.

Перезапись генетического текста и перевод в белковый текст (транскрипция и трансляция)

В клетке ДНК служит в качестве матрицы, на которой первоначально происходит синтез разных РНК. Процесс перезаписи генетической информации из ДНК в РНК-овый текст получил название **транскрипция**. Этот процесс, как и репликация ДНК, осуществляется в ядрах клеток. Первоначально на генах, кодирующих белки, образуются РНК-предшественники, которые после ряда модификаций превращаются в так называемые матричные РНК (мРНК). Они—то непосредственно и служат матрицей для синтеза белков, то есть их кодируют. Установлено, что мРНК служат не только носителями ДНК-овой информации, но и переносчиками

этой информации из ядра в цитоплазму клетки. Только там мРНК может играть роль матрицы для синтеза белковых молекул (этот процесс назван **трансляцией**). В цитоплазме на специфических «машинах» – рибосомах – осуществляется при трансляции мРНК синтез молекулы белка, т. е. происходит перевод информации с четырехбуквенного языка мРНК на двадцатибуквенный язык белка. Схематически этот процесс изображен на рис. 6.

В середине 60–х годов был сформулирован основной постулат (центральная догма) новой науки – молекулярной биологии, который первоначально выглядел следующим образом:

ДНК → РНК → белок.

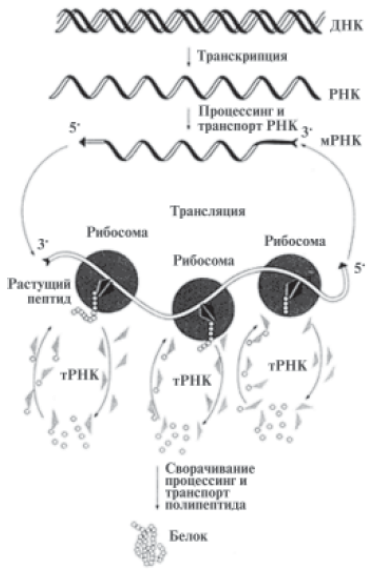


Рис. 6. Процесс трансляции мРНК на рибосомах с образованием белка. Рибосома играет роль «машины», читающей генетическую информацию, записанную в мРНК. Это молекулярная машина, построенная по единой схеме у всех организмов (включая человека) с небольшими вариациями. Она состоит из двух рибонуклеопротеидных (состоящих из РНК и белков) субчастиц: малой и большой. На рибосоме происходит взаимодействие мРНК с транспортными РНК (тРНК), несущими по одной аминокислоте каждая. Белок синтезируется путем образования связей между последовательно доставляемыми тРНК аминокислотами. Этим процессом «ру-

ководит» сама рибосома

Позднее этот постулат был уточнен, и теперь он выглядит как



Сделанное дополнение вызвано обнаружением в 1970 году такого явления, как **обратная транскрипция**. Выяснилось, что у некоторых вирусов, генетический аппарат которых представлен РНК, а не ДНК, как у других живых организмов, имеется специальный фермент, который позволяет осуществлять такой обратный процесс, как синтез ДНК на РНК. Этот фермент получил название **обратная транскриптаза**, или **ревертаза**.

Казалось бы, теперь уже все стало ясно и однозначно и более ничего не может измениться. Но, как писал Марк Твен: «Из жизненного опыта следует извлекать только полезное и ничего больше, – иначе мы уподобимся кошке, присевшей на горячую печку. Она никогда больше не сядет на горячую печку – и хорошо сделает, но она никогда больше не сядет и на холодную». Ряд открытий последних лет продолжает вносить уточнения в казавшуюся незыблемой центральную догму молекулярной биологии.

Во-первых, выяснилось, что центральная догма молекулярной биологии постулирует лишь путь передачи генетиче-

ской информации от нуклеиновых кислот к белкам и, следовательно, к конкретным свойствам и признакам живого организма. Однако исследование механизмов реализации этого пути на протяжении нескольких десятилетий, последовавших за формулировкой центральной догмы, вскрыло гораздо более разнообразные функции РНК, помимо известных ранее.

Во-вторых, согласно первоначальной догме, все носители инфекционных болезней должны иметь генетический материал – ДНК или РНК. Оказалось, что и здесь есть исключения. В 1997 году Нобелевская премия была вручена Стэнли Прузинеру за открытие белковых инфекционных частиц, вызывающих такое заболевание, как, например, болезни «коровьего бешенства», или почесухи. Эти частицы были названы **прионами**. Проникая в клетку-хозяина, прионы «навязывают» свою болезнетворную конформацию (измененную пространственную структуру) нормальным белкам-аналогам, содержащимся в клетках. При этом ни РНК, ни ДНК никак не участвуют в развитии заболевания. Иными словами, при прионовых заболеваниях информация передается не от одной нуклеиновой кислоты к другой нуклеиновой кислоте, а от белка к белку, что в исходном варианте центральной догмы не предусматривалось.

Однако все эти дополнения в «центральную догму» молекулярной биологии не повлияли принципиально на ее общую закономерность. В центре всего и вся стоял и стоит ген.

Сегодня он перестал быть чем-то таинственным, стал реальным химическим веществом, появилась возможность судить о нем так же, как и о других химических соединениях живых организмов, изучать с помощью доступных генетикам и биохимикам методов. Стало понятным, что такое генетический код и как реализуется в клетке та информация, которая записана в ДНКовом тексте. В результате этого в 1953 году родилась молекулярная генетика – раздел науки, который занялся детальным изучением процессов работы ДНК в клетке на молекулярном уровне.

Расшифровка химической и пространственной структуры ДНК – носителя генетической информации – оценена во всем мире как одно из наиболее выдающихся открытий XX века. Геном стоит в центре всех биологических проблем, всех свойств и способностей человека, всего разнообразия человека. Теперь это уже аксиома. Как говорил Козьма Прутков: «Многие люди подобны колбасам: чем их начинят, то и носят в себе». Так вот, мы «начинены» ДНК, носим ее в себе, а она–то, главным образом, и определяет многое в нас.

ДЛИННАЯ ИСТОРИЯ СО СЧАСТЛИВЫМ КОНЦОМ

*Сначала неизбежно идут: мысль, фантазия,
сказка.*

За ними шествует научный расчет.

*И уже, в конце концов, исполнение венчает
мысль.*

К. Э. Циолковский

Начало – половина целого.

Пифагор

После открытия структуры ДНК и расшифровки содержащегося в ней генетического кода сразу же начался следующий важный этап – изучение организации целых геномов. Но до прямого определения всех нуклеотидных последовательностей гигантских молекул ДНК было еще очень далеко. Дело в том, что в 60–х и начале 70–х годов прошедшего столетия технические возможности и методические подходы к исследованиям столь больших биологических молекул были еще весьма несовершенны. Однако энтузиазм ученых после установления основных особенностей структуры ДНК был огромным, и на эту главную молекулу жизни навалились со всех возможных сторон многочисленные специалисты, используя все доступные на то время методы и средства.

Хромосомы дают первые сведения о структуре генома

Выше уже говорилось, что в ядре клетки молекулы ДНК расположены в особых структурах, получивших название **хромосомы**. Их исследование началось еще свыше 100 лет назад с помощью обычного светового микроскопа. Уже к концу XIX века выяснилось кое-что о поведении хромосом в процессе деления клеток и высказывалась мысль об их участии в передаче наследственности.

Хромосомы становятся видимыми в микроскопе при делении клетки на определенной стадии клеточного цикла, называемой **митозом**. Хромосомы в этом состоянии представляют собой компактные палочковидные структуры разной длины с довольно постоянной толщиной, у большей части хромосом имеется перетяжка, которая делит хромосому на два плеча. В области перетяжки расположена важная для удвоения хромосом структура, называемая **центромерой**. При делении клетки в ходе митоза происходит удвоение числа хромосом, в результате которого обе вновь образующиеся клетки в конечном итоге обеспечиваются одним и тем же стандартным набором хромосом.

Лишь в 1956 г. впервые Ю. Тио и А. Леван описали хромосомный набор человека, определили количественный состав хромосом и дали их общую морфологическую характе-

ристику. По сути дела эти работы и положили начало изучению структуры генома человека. У человека в каждой клетке тела содержится 46 хромосом, физические длины которых находятся в пределах от 1,5 до 10 мкм (рис. 7).

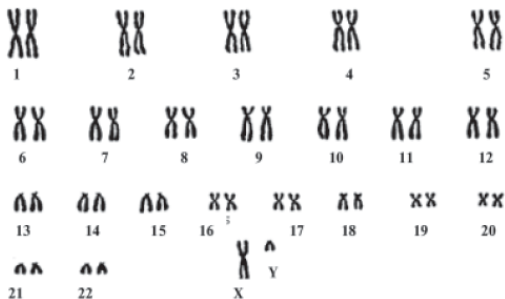


Рис. 7. Вид под микроскопом полного набора хромосом, содержащихся в ядре каждой отдельной клетки человека

Напомним читателю, что набор хромосом во всех клетках человека (за исключением половых) называют диплоидным (двойным), поскольку каждая из хромосом представлена двумя копиями (всего 23 пары). Каждая соматическая клетка человека (кроме красных кровяных клеток крови) содержит по 2 полных набора хромосом. В каждом единичном (гаплоидном) наборе присутствует 23 хромосомы – 22 обычные хромосомы (аутосомы) и по одной половой хромосоме – X или Y. Таким образом, геном каждого конкретного чело-

века состоит из 23 пар гигантских молекул ДНК, распределенных в разных хромосомах, а если говорить о геноме человека вообще (мужчин и женщин), то общее число таких молекул равно 24. Это первое базовое сведение, которое было получено о геноме человека при анализе хромосом.

Изучение строения (размера и формы) хромосом человека показало, что большинство из них по внешнему виду напоминают кегли, состоящие из двух толстых частей (хроматид) и тонкой перетяжки (центромеры) между ними. Сходство с кеглями, а не с гантелями заключается в том, что центромера чаще всего расположена не в центре хромосомы, а смещена к одному из ее концов. Размеры хромосом сильно варьируют, самая короткая хромосома примерно в десять раз меньше, чем самая длинная. Это второе принципиально важное сведение о структуре генома человека – составляющие его 24 молекулы ДНК имеют разный размер.

Если сравнивать число и размер хромосом у человека и у других видов организмов, то можно увидеть огромные отличия. Например, у коровы, размер генома которой примерно равен геному человека, имеется 60 пар хромосом. У шпорцевой лягушки содержится всего 18 хромосом, но даже самые маленькие из них больше, чем самые крупные хромосомы человека. У птиц, наоборот, число хромосом достигает 40 и более и все они очень небольшие по размерам. Таким образом, разнообразие хромосом в природе весьма велико.

С помощью световой микроскопии были определены раз-

меры всех хромосом человека. Затем все неполовые хромосомы были пронумерованы по уменьшению размера – от 1 до 22. Половым хромосомам не присвоили номер, а назвали X и Y. Как показали более точные последующие исследования, хромосома 21 реально оказалась чуть меньше 22, однако нумерацию хромосом не изменили (чтобы не вносить путаницу). Различие в хромосомных наборах между мужчинами и женщинами состоит в том, что у женщин имеются две половые X-хромосомы (т. е. хромосомы во всех 23-х парах одинаковы), а у мужчин пару с X-хромосомой образует мужская половая хромосома – Y. Каждую хромосому можно рассматривать как отдельный том большого двадцатичетырехтомного собрания сочинений под названием Энциклопедия человека.

Половые клетки человека, в отличие от клеток тела взрослого организма (соматических клеток), содержат не 2 набора томов ДНК-ового текста, а всего лишь один. Перед зачатием каждая отдельная хромосома (отдельный том в Энциклопедии человека) сперматозоида отца и яйцеклетки матери состоит из смешанных в разном сочетании различных глав ДНК-ового текста их родителей. Любая из хромосом, полученная нами от отца, образовалась в его семенниках незадолго до того, как мы были зачаты. Ранее, за всю историю человечества, точно такая хромосома никогда не существовала. Она была сформирована в процессе случайного перемешивания, происходящего при делении, постепенно обра-

зуюсь из объединяющихся друг с другом участков хромосом предков со стороны отца. Также обстоит дело и с хромосомами яйцеклеток, за исключением того, что они формируются в организме нашей матери задолго до нашего рождения (почти сразу после рождения самой матери).

В зиготе, образующейся в результате слияния сперматозоида и яйцеклетки, материнские и отцовские гены смешиваются и перетасовываются в разных сочетаниях. Это происходит в результате того, что хромосомы не остаются неизменными в поколениях – они вступают во взаимодействие со своей случайно встреченной парой, обмениваясь с ней материалом. Такой постоянно идущий процесс получил название **рекомбинации**. И следующему поколению часто достается уже гибридная хромосома – часть от бабушки и часть от дедушки. Далее в ряду поколений пути генов постоянно пересекаются и расходятся. В результате слияния уникальной яйцеклетки с уникальным сперматозоидом и возникает уникальный во всех отношениях геном. И в этом смысле все мы уникамы. Каждый человеческий индивид хранит уникальную генетическую информацию, состоящую из случайной комбинации разных вариантов генов.

Отдельный ген можно рассматривать как единицу, продолжающую существовать в ряду многочисленных поколений. И в этом смысле ген бессмертен! Существует даже такая оригинальная точка зрения, что не сами люди, а их гены правят миром, а каждый конкретный живой организм служит

лишь временным прибежищем для них. Эта не бесспорная мысль принадлежит Ричарду Докинзу, автору книги «Эгоистичный ген». По его мнению, гены практически бессмертны в отличие от живых организмов, в которых они существуют. Некоторым генам десятки и даже сотни миллионов лет. Гены, пользуясь терминологией Докинза, делают все возможное, чтобы выжить. Приспосабливаются к жаре и холоду, выбирая себе местечко получше, мигрируют с помощью человека и вступают в новые комбинации. Человек оказался довольно непоседливым хозяином. За тысячи лет он сильно исколесил мир, распространяя свое присутствие, влияние и свою начинку – гены. (Подробнее с идеями и аргументацией Р. Докинза любознательный читатель может познакомиться в **Приложении 1**). Такая точка зрения далеко не бесспорна, и из дальнейшего изложения нам станет понятно, что гены – это в первую очередь не эгоисты, а трудоголики. Имеются гены – «сторожа» генома, гены – «дворники», гены – «повара» и гены – «домоуправители». Обеспечивая свое существование, они обеспечивают и существование нас.

Сразу после зачатия будущий человек представляет собой всего одну клетку (зиготу), наделенную одной исходной ДНКовой библиотекой, содержащей 46 томов. Среди 46 томов всегда 23 получены от отца, а другие 23 – от матери. Тексты 23 отцовских и 23 материнских томов хотя и очень сходны в целом, тем не менее отличаются в деталях. Например, в отцовском томе N18 на странице 253 существует пред-

ложение—предписание (в виде гена), в котором сказано, что глаза у ребенка должны быть карими, а в этом же материнском томе на той же странице тоже написано о цвете глаз, но согласно этому тексту цвет должен быть голубыми. Первое указание более строгое (доминирующее), чем второе, и в результате у ребенка глаза будут иметь карий цвет. Ген, который диктует свои права, называют доминирующим, а тот, который уступает свои права, — рецессивным. Голубой цвет глаз имеют только те люди, у которых и в материнском, и в отцовском тексте содержатся рецессивные гены, в которых есть указание на голубоглазость. Затем зигота делится на две клетки, каждая из них вновь делится и так до появления миллиардов клеток. Схематически процесс деления клеток изображен на рис. 8.

При каждом делении клетки содержащиеся в библиотеках тома ДНКового текста точно копируются, причем практически без ошибок. Организм взрослого человека состоит в среднем из 10^{14} клеток. Например, в головном мозге и печени насчитывается примерно по 10 млрд. клеток, в иммунной системе — 300 млрд. клеток. В течение всей жизни человека в его организме происходит около 10^{16} клеточных делений. Клеточный состав многих органов за 70 лет жизни обновляется несколько раз. И каждая из этих клеток содержит одни и те же 46 томов ДНКового текста.

В конце 60-х годов XX века был осуществлен важный прорыв в исследовании хромосом. Обусловлен он был всего

лишь тем, что для их окраски стали использовать специальное контрастное вещество – акрихин–иприт, а затем и другие сходные с ним соединения. Такая окраска позволила выявить внутри хромосом большое число разных субструктур, которые не обнаруживались под микроскопом без окрашивания. После окрашивания хромосом специфическим красителем Гимза–Романовского они выглядят как зебры: вдоль всей длины видны поперечные светлые и темные полосы, имеющие окраску разной интенсивности. Эти полосы получили название хромосом



Рис. 8. Основные стадии клеточного цикла, приводящего

к делению клетки

ных G – сегментов или полос (рис. 9). Картина сегментации сильно отличается у разных хромосом, но расположение хромосомных сегментов постоянно у каждой из хромосом во всех типах клеток человека.

Природа полос, выявляемых при окраске, до конца еще не ясна. Сейчас установлено только, что участки хромосом, соответствующие темным полосам (названные R – полосами), реплицируются раньше, чем светлые участки (названные G – полосами). Таким образом, поло–сатость хромосом скорее всего все же имеет некий до конца еще не понятый смысл.

Окрашивание хромосом очень облегчило их идентификацию, а в дальнейшем способствовало определению расположения на них генов (картированию генов). Хотя детальные процессы, происходя

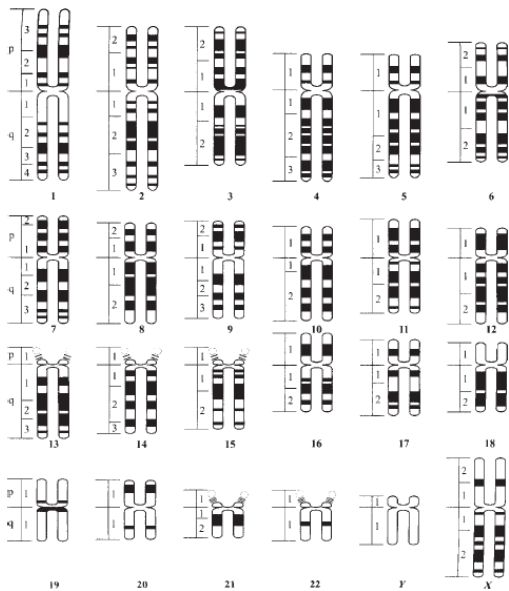


Рис. 9. Специфические хромосомные G – сегменты, выявляемые при окраске хромосом человека, и система их обозначения согласно решению международной конференции в Париже в 1971 году. Цифрами под хромосомами указаны их номера. X и Y — половые хромосомы, p – короткое плечо, q – длинное плечо хромосом

щие при окрашивании, еще не до конца ясны, очевидно, что картина окраски зависит от такого параметра, как увеличенное или уменьшенное содержание в отдельных полосах

хромосом АТ–или ГЦ–пар. И это еще одно общее сведение о геноме – он не однороден, в нем есть районы, обогащенные определенными парами нуклеотидов.

Это, в частности, может быть связано с повторяемостью некоторых типов нуклеотидных последовательностей ДНК в определенных районах.

Дифференциальная окраска хромосом нашла широкое применение для выявления и идентификации небольших индивидуальных изменений генома конкретного человека (**полиморфизма**), в частности, приводящих к различным патологиям. Примером этому может служить обнаружение так называемой филадельфийской хромосомы, встречающейся у больных с хроническим миелоидным лейкозом. С помощью окраски хромосом установлено, что у пациентов с этим заболеванием определенный фрагмент исчезает на хромосоме 21 и появляется на конце длинного плеча хромосомы 9 (перенос фрагмента или **транслокация**, сокращенно t). Генетики обозначают такое событие как t (9; 21). Таким образом, хромосомный анализ свидетельствует о том, что разные молекулы ДНК могут обмениваться между собой отдельными участками, в результате чего в геноме образуются «гибриды», состоящие из молекул ДНК разных хромосом. Анализ уже изученных свойств хромосом позволил сформировать представление о полиморфизме генома человека.

Для выяснения локализации отдельных генов на хромосомах (то есть картирования генов) используют целый арсенал

специальных зачастую весьма сложных по замыслу и исполнению методов. Один из основных – молекулярная гибридизация (образование гибрида) гена или его фрагмента с фиксированными на твердой подложке препаратами хромосом, выделенными из клеток в чистом виде (это называют гибридизацией *in situ*). Суть метода гибридизации *in situ* заключается во взаимодействии (гибридизации) между денатурированными (расплетенными) нитями ДНК в хромосомах и комплементарными нуклеотидными последовательностями добавленных к препарату хромосом, индивидуальных однонитевых ДНК или РНК (их называют **зондами**). При наличии комплементарности между одной из нитей хромосомной ДНК и зондом между ними образуются довольно стабильные молекулярные гибриды. Зонды маркируют предварительно с помощью разных меток (радиоактивных, флуоресцентных или др.). Места образования гибридов на хромосомах выявляют по положению этих меток на препаратах хромосом. Так, еще до появления методов генной инженерии и секвенирования ДНК выяснили, например, расположение в геноме человека генов, кодирующих большие и малые рибосомные РНК (рРНК). Гены первых оказались локализованными в пяти разных хромосомах человека (13, 14, 15, 21 и 22), тогда как основная масса генов малой рРНК (5S РНК) сконцентрирована в одном месте на длинном плече хромосомы 1.

Пример картины, получаемой при гибридизации мече-

ных флюоресцентным красителем генов-зондов, приведен на рис. 10 на цветной вклейке.

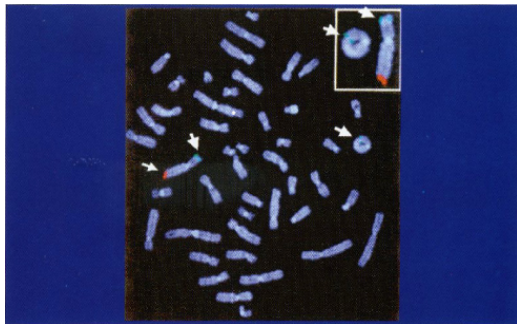


Рис. 10. Гибридизация хромосом человека с генами-зондами, мечеными красным и зеленым флюоресцентными красителями. Стрелками указано расположение соответствующих генов на концах двух разных хромосом (справа вверху дано увеличение картины гибридизующихся хромосом).

Гены, расположенные на одной хромосоме, определяют как сцепленные (связанные) гены. Если гены расположены на разных хромосомах, они наследуются независимо (независимая сегрегация). Когда же гены находятся на одной и той же хромосоме (т. е. сцеплены), они неспособны к независимой сегрегации. Изредка в половых клетках могут происходить различные изменения хромосом в результате рекомбинационных процессов между гомологичными хромосомами. Один из таких процессов получил название **кроссинговера**. Из-за кроссинговера сцепление между генами одной

группы никогда не бывает полным. Чем ближе расположены друг к другу сцепленные гены, тем меньше вероятность изменения расположения таких генов у детей по сравнению с родителями. Измерение частоты рекомбинаций (кроссинговера) используется для установления линейного порядка генов на хромосоме внутри группы сцепления. Таким образом, при картировании хромосом первоначально устанавливают, находятся ли данные гены в одной и той же хромосоме, без уточнения, в какой именно. После того, как хотя бы один из генов данной группы сцепления локализуют в определенной хромосоме (например, с помощью гибридизации *in situ*), становится ясным, что все другие гены этой группы сцепления находятся в той же самой хромосоме.

Первым примером связи генов с определенными хромосомами может служить обнаружение сцепления определенных наследуемых признаков с половыми хромосомами. Чтобы доказать локализацию гена в мужской половой Y – хромосоме, достаточно показать, что данный признак всегда встречается только у мужчин и никогда не обнаруживается у женщин. Группа сцепления женской X–хромосомы однозначно характеризуется отсутствием наследуемых признаков, передающихся от отца к сыну, и наследованием признаков матери.

Особенно важным для изучения генома человека на первых этапах его исследования стал метод, называемый **гибридизацией соматических клеток**. При смешивании со-

матических (неполовых) клеток человека с клетками других видов животных (чаще всего для этой цели использовали клетки мышей или китайских хомячков) в присутствии определенных агентов может происходить слияние их ядер (гибридизация). При размножении таких гибридных клеток происходят потери некоторых хромосом. По счастливой для экспериментаторов случайности в гибридных клетках человек–мышь происходит потеря большей части хромосом человека. Далее отбираются гибриды, в которых остается только какая–нибудь одна человеческая хромосома. Исследования таких гибридов позволили связать некоторые биохимические признаки, свойственные клеткам человека, с определенными хромосомами человека. Постепенно благодаря использованию селективных сред научились добиваться сохранения или потери отдельных хромосом человека, несущих определенные гены. Схема отбора, хотя и не очень проста на первый взгляд, довольно хорошо показала себя в эксперименте. Так, придумали специальную селективную среду, на которой могут выживать только те клетки, в которых синтезируется фермент тимидинкиназа. Если для гибридизации с клетками человека взять в качестве партнера мутантные клетки мыши, не синтезирующие тимидинкиназу, то будут выживать только те гибриды, которые содержат хромосомы человека с геном тимидинкиназы. Таким путем впервые удалось установить локализацию гена тимидинкиназы на хромосоме 17 человека.

Несмотря на то, что изучение генома человека на уровне хромосом дало ряд важных его характеристик, они были самыми общими и дали относительно мало для полного понимания устройства и функционирования генетического аппарата человеческих клеток.

Как двухметровая молекула умещается в микроскопическом ядре?

Как уже говорилось, молекулы ДНК, содержащиеся во всех хромосомах одной клетки человека, имеют общую длину около 2 метров. Это в среднем в миллион раз больше, чем диаметр клеточного ядра, составляющий порядка микрометра. Как же умещаются столь гигантские молекулы в таком маленьком ядре? Изучение структуры хромосом позволило ответить на этот вопрос. Оказывается, в ядре осуществляется «насильственная» упаковка молекул ДНК. Это достигается с помощью специальных механизмов, обеспечивающих изгибание двойной спирали ДНК. Существует несколько уровней «компактизации» ДНК в клетке (рис. 11).

Некоторые из особенностей упаковки ДНК изучены хорошо, а о некоторых существуют пока лишь приблизительные представления. Первый уровень компактизации заключается в накручивании нити ДНК, как нитки на катушку, на специальный комплекс ядерных белков (**гистонов**). Нить ДНК делает около двух оборотов вокруг одно



Рис. 11. Стадии упаковки ДНК в хромосомах (от двойной спирали до целых хромосом)

го комплекса, а затем снова около двух оборотов вокруг второго комплекса и т. д. В результате образуется структура, напоминающая бусы. Отдельные бусинки в этой структуре получили название **нуклеосомы**. На одной нуклеосоме размещается около 200 пар нуклеотидов ДНК. Между нуклеосомами остается фрагмент ДНК размером до 60 пар оснований, называемый линкером. Этот уровень укладки позволяет уменьшить линейные размеры ДНК в 6—7 раз.

На втором уровне компактизации «бусы» укладываются в спираль, состоящую из шести нуклеосом на виток. При этом линейные размеры ДНК уменьшаются в сумме до 1 мм, т. е.

в 25—30 раз.

Третий уровень компактизации молекул ДНК изучен еще плохо. Скорее всего, это петельная укладка фибрилл – образование петельных доменов, которые под углом отходят от основной оси хромосомы (уплотнение в 680 раз). Их можно видеть в обычный световой микроскоп.

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.