



Эдвин Кёрк

МАЛЬЧИК,  
КОТОРЫЙ  
НЕ ПЕРЕСТАВАЛ  
РАСТИ и другие истории  
про гены и людей

# Эдвин Кёрк

## Мальчик, который не переставал расти... и другие истории про гены и людей

*Текст предоставлен правообладателем*

*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=67765995](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=67765995)*

*Мальчик, который не переставал расти... и другие истории про гены и людей: Альпина нон-фикшн; Москва; 2022  
ISBN 9785001397519*

### Аннотация

Как родить здорового ребенка? Отчего у моего ребенка проблемы с сердцем? Проявится ли у меня хорей Хантингтона, как у моего отца и деда? Тема генетических заболеваний в наши дни становится обыденной, однако, что такое медицинская генетика, многие представляют себе смутно. В отличие от терапевта, сопровождающего пациента от колыбели до могилы, врач-генетик следит за его жизнью еще до ее зарождения и спустя годы после ее завершения. За время своей профессиональной деятельности доктору Кёрку довелось принимать участие в судьбах тысяч людей, и этот период совпал с эпохой небывалого прорыва в генетике.

Опыт практикующего врача и ученого в сочетании с даром рассказчика позволили автору написать великолепный обзор

истории медицинской генетики и оценить ее перспективы, проясняя на реальных примерах самые сложные вопросы для всех желающих постичь тонкости этой новой науки.

*«Однако история генетики человека – это в первую очередь человеческая история. Она складывается из историй людей, на жизнь которых влияет генетика, – на самом деле, конечно, она влияет на всех, но на некоторых сказывается более заметно и более жестоко, чем на всех прочих. Это история той малышки, обреченной с самого момента зачатия. Это история исследовательницы, которая в своей лаборатории взглянула в микроскоп и прочитала судьбу девочки, записанную языком клеток. Это история Анны – и моя собственная. Это история людей, которые впервые узнали, что такое хромосома и какое она может иметь отношение к болезни».*

### **Для кого**

Книга будет интересна биологам, генетикам, врачам, в том числе педиатрам, а также всем, кто интересуется науками о человеке в целом и генетикой человека в частности. А также тем, кто интересуется вопросами планирования семьи, генетического тестирования, и всем молодым современным людям, думающим о здоровье своих будущих детей.

# Содержание

От автора	9
Предисловие	10
1	18
2	37
Конец ознакомительного фрагмента.	58

# Эдвин Кёрк

## Мальчик, который не переставал расти... и другие истории про гены и людей

*В книге упоминаются социальные сети Instagram и/или Facebook, принадлежащие компании Meta Platforms Inc., деятельность которой по реализации соответствующих продуктов на территории Российской Федерации запрещена.*

Переводчик *Мария Елифёрова*

Научный редактор *Мария Осетрова*

Редактор *Валентина Бологова*

Издатель *П. Подкосов*

Руководитель проекта *И. Серёгина*

Ассистент редакции *М. Короченская*

Корректоры *Е. Сметанникова, С. Чупахина*

Компьютерная верстка *А. Фоминов*

Художественное оформление и макет *Ю. Буга*

*Фото на обложке Shutterstock*

This edition is published by arrangement with Curtis Brown UK and The Van Lear Agency

© Издание на русском языке, перевод, оформление. ООО «Альпина нон-фикшн», 2022

*Все права защищены. Данная электронная книга предназначена исключительно для частного использования в личных (некоммерческих) целях. Электронная книга, ее части, фрагменты и элементы, включая текст, изображения и иное, не подлежат копированию и любому другому использованию без разрешения правообладателя. В частности, запрещено такое использование, в результате которого электронная книга, ее часть, фрагмент или элемент станут доступными ограниченному или неопределенному кругу лиц, в том числе посредством сети интернет, независимо от того, будет предоставляться доступ за плату или безвозмездно.*

*Копирование, воспроизведение и иное использование электронной книги, ее частей, фрагментов и элементов, выходящее за пределы частного использования в личных (некоммерческих) целях, без согласия правообладателя является незаконным и влечет уголовную, административную и гражданскую ответственность.*

\* \* \*

Эдвин Кёрк

МАЛЬЧИК,  
КОТОРЫЙ  
НЕ ПЕРЕСТАВАЛ  
РАСТИ и другие истории  
про гены и людей

*Перевод с английского*

*Посвящается моим родителям Робину Энфилду  
Кёрку и Розали Саксби.*

*С любовью и благодарностью за гены и  
воспитание*

# От автора

В этой книге содержится ряд историй пациентов, которых я наблюдал. Чтобы сохранить врачебную тайну, мне пришлось внести в них значительные изменения, порой объединяя факты из жизни двух разных людей. Все истории основаны на реальных событиях, однако я постарался сделать так, чтобы по описаниям, приведенным здесь, невозможно было опознать ни одно конкретное лицо. Исключения составляют случаи, когда информация о пациенте уже была обнародована в медицинской литературе, тогда я обычно сохраняю ключевые элементы опубликованной версии. Я также излагаю истории некоторых людей, которые не являлись моими пациентами, в частности Джесси Гельсингера и Маккензи Каселлы. Оба последних случая уже получили широкое освещение в СМИ. Изложение биографии Маккензи в 11-й главе приводится с ведома и согласия ее родителей.

# Предисловие

## Конец – и начало

Генетике случается заносить меня в самые неожиданные места<sup>1</sup>. Подвал, набитый сотнями ящичков с мышами. Мечеть

---

<sup>1</sup> Поскольку я не собирался посвящать эту книгу собственной персоне, то не нашел места в основном тексте, чтобы пояснить это. Подвальное помещение с мышами – это виварий Сиднейской школы ветеринарных наук в Сиднейском университете, где я провел немало времени, работая над своей диссертацией. В Пакистан я ездил, когда принимал участие в съемках телепрограммы для канала Discovery. Эта передача далеко не лучшая, поэтому *не* советую искать ее в интернете. Но благодаря этой поездке мне выпала редкая удача побывать в Лахоре. Там я имел возможность осмотреть великолепную мечеть Бадшахи, шедевр архитектуры Великих Моголов – едва ли не самое прекрасное здание, которое мне доводилось видеть. Мечеть Бадшахи я посещал в качестве обычного туриста, но что касается мечети в Западном Сиднее, там я был с другой целью. Этот визит проходил в рамках подготовки проекта скрининга носительства среди пар, заключивших родственные браки (глава 11). Во многих странах, в том числе ближневосточных, культура поощряет браки между двоюродными братьями и сестрами (в некоторых также встречаются браки между дядьями и племянницами). Хотя эта практика не имеет строгой привязки к религии (браки между кузенами, в частности, распространены среди ливанских христиан), в этих регионах преобладает ислам, и для нас было важно перед началом исследования проконсультироваться с соответствующими религиозными и общественными лидерами. Мы с моей приятельницей и коллегой Кристиной Барлоу-Стюарт в числе прочих визитов, связанных с подготовкой исследования, посетили одну крупную мечеть. В другой я побывал один, без Крис. В той мечети я встретил имама с двумя научными степенями – вероятно, самого образованного человека, которого мне только приходилось видеть, притом доброжелательного и отзывчивого. Так как я сам защитил одну диссертацию, мне было трудно понять, как кто-то может по

в Пакистане и еще одна мечеть, в пригороде Сиднея. Банкетный зал, в котором собрались сотни людей, причем перед каждым стоят две рюмочки с ядом.

Однако, как правило, в жизни генетика нет ничего такого, что могло бы показаться случайному наблюдателю экзотикой. Мы посвящаем много времени совещаниям и работе с документами. Как все медики, мы осматриваем пациентов в кабинетах клиник или больничных палатах. Стандартное офисное оборудование занимает в наших лабораториях не меньше места, чем высокотехнологичные приборы. И даже эти приборы выглядят не слишком впечатляюще. Порой среди них попадаются образцы футуристического стиля, но в основном наше оборудование явно выполнено в стиле промышленного дизайна типа «унылый серый ящик».

И все же внешность обманчива. В генетике происходят удивительные вещи: тихая революция уже произвела коренные изменения в некоторых областях медицины, а вскоре затронет и остальные. В ближайшие годы секвенирование вашего генома станет обыденной процедурой. Велика вероятность, что вы проделаете ее буквально на днях, если уже не проделали. Через одно-два десятилетия ваши генетические данные будут заноситься в карту лечащим врачом, так же как показатели кровяного давления, вес и назначенные ле-

---

собственному желанию взяться за вторую. После встречи мне предложили экскурсию по мечети. Юноша в толстовке с капюшоном, которому поручили быть моим гидом, поздоровался со мной и, взглянув на меня с надеждой, поинтересовался: «Вы новообращенный?»

карственные препараты.

Стандартный вопрос, который задают на собеседовании: «Каким вы себя представляете через десять лет?» Если задать этот вопрос специалисту по медицинской генетике, то может сложиться впечатление, что через десять лет эта профессия окажется вымирающей – не потому, что генетика утратит свое значение, а, напротив, потому, что ее значение неимоверно возрастет и владение этой областью знаний станет обязательным для каждого врача, так что медик, специализирующийся лишь на генетике, будет никому не нужен. Подобные предсказания я слышу уже почти четверть века, но сейчас они как никогда далеки от того, чтобы сбыться. В действительности лишь немногочисленные специалисты – в первую очередь неврологи, а также некоторые кардиологи, эндокринологи и т. п. – освоили генетику, большинство же врачей слишком заняты освоением новых достижений в собственных областях, чтобы попытаться уследить за нашей. Тем временем численность врачей нашей специальности неуклонно растет, но, так как изначально нас было совсем мало, мы пока еще, можно сказать, не слишком заметны. Даже у других медиков представления о том, чем занимаются генетики, зачастую весьма смутны.

Так чем же мы занимаемся? Мы нетипичные медики: круг наших пациентов не ограничивается одной возрастной группой или людьми с заболеваниями определенного органа. Иногда мы участвуем в жизни людей еще до того, как они

будут зачаты, иногда – до того, как они родятся. Мы наблюдаем младенцев, школьников и взрослых, надеющихся обзавестись детьми. Мы обследуем дедушек и бабушек, если наследственное заболевание проявилось у них в старости или если необходимо отследить поломку гена в семье и определить, кто из ее членов подвержен риску. Порой свой первый генетический тест человек проходит уже после смерти. Как говорит мой коллега Дэвид Моват, наша работа состоит в том, чтобы сопровождать человека не просто «от утробы до гроба» (как терапевт), а «от сперматозоида до червя».

То общее, что объединяет всех наших пациентов, – это, разумеется, гены, и в особенности наследственные заболевания. Мы пытаемся дать ответы на фундаментальные вопросы. Как родить здорового ребенка? Отчего у моего ребенка проблемы с сердцем? Проявится ли у меня хорей Хантингтона, как у моего отца и деда?

Задавая подобные вопросы, люди впускают нас в свою жизнь – нередко в пору непростых переживаний, в пору горя и утраты. За время моей профессиональной деятельности мне выпала честь принимать участие в жизни тысяч людей. К счастью для меня, эта эпоха также стала периодом небывалого прорыва в нашем понимании генетики, веком открытий, постоянно набирающих темп.

Для меня новая эпоха началась в середине 1990-х гг. Тогда я работал врачом-ординатором в реанимационном отделении детской больницы в Сиднее. Среди моих пациентов

был крошечный младенец – девочка с врожденным пороком сердца и задержкой роста, которая как будто не желала дышать самостоятельно. Жизнь в ней поддерживали аппараты.

Пришли результаты генетического анализа, и понадобилось организовать встречу больничного специалиста по медицинской генетике с родителями, чтобы сообщить им о результатах. На таких встречах обычно присутствует сотрудник реанимационного отделения. Так как по воле случая этим сотрудником оказался я, мне пришлось стать свидетелем того, как молодые отец и мать получают самую горестную весть в своей жизни.

Тем самым специалистом по медицинской генетике оказалась доктор Анна Тёрнер. Впоследствии она вошла в число моих коллег и ближайших друзей. Анна отличается остроумием, добротой, преданностью и жизнелюбием, она неутомимая путешественница, любящая мать, а теперь и сверхзаботливая бабушка. Но в ту пору я знал ее лишь как старшую по должности во врачебной иерархии, как уважаемого специалиста в узкой и не совсем понятной мне области медицины.

В отличие от меня, Анна не помнит той нашей первой встречи, потому что тогда ее мысли занимала тяжелая обязанность, которую ей предстояло выполнить. Она пришла сказать родителям, что их дочь вскоре умрет.

Анализ показал, что у девочки присутствовала лишняя копия 13-й хромосомы – заболевание, известное как син-

дром Патау. У детей с этим заболеванием низкая масса тела и часто бывают пороки сердца, дефекты развития мозга или другие нарушения здоровья. Их мозг полноценно не функционирует, вплоть до того, что не может обеспечить способность нормально дышать. Подавляющее большинство младенцев с синдромом Патау умирает в первый год жизни, чаще всего – в первые дни или недели после рождения. У тех немногих, кому удастся выжить, наблюдаются тяжелая умственная отсталость и другие проблемы со здоровьем.

Диагноз объяснял все проблемы, с которыми мы пытались, но не могли справиться, – а для малышки, не способной самостоятельно дышать, он прежде всего означал, что прогноз неутешительный.

Трудно приносить дурные вести. Потрясение и скорбь, которые переживают родители, получив такое известие о своем ребенке, глубоки и невыносимы для присутствующих с ними в одной комнате. Особенно тяжело приходится тому, кто вынужден сообщить эту весть, отчасти из-за невозможности отделаться от ощущения, что это он – виновник их горя. Иногда вы успеваете узнать и полюбить людей, которым сейчас причиняете боль, но, даже когда речь идет о тех, кого вы впервые видите... это непросто.

Почему же тот случай толкнул меня на путь занятий генетикой, а не отвратил от него? Главным образом, я думаю, меня вдохновил подход Анны. Прямота и уверенность в ней уравновешивались теплотой и тактичностью. Она объясни-

ла, что такое хромосома, что значит иметь лишнюю хромосому и что это сулит малышке. Один из родителей спросил, можно ли исправить проблему, удалив лишнюю 13-ю хромосому. Анна терпеливо разъяснила, что проблема кроется в каждой клетке организма ребенка, что так было с самого зачатия и устранить это совершенно невозможно. Она слушала, когда надо было слушать, и говорила, когда надо было говорить. Она понимала любовь родителей к дочери и боль, которую они переживали. Но не подавала ложных надежд. В тот день Анна продемонстрировала мне, как надлежит вести себя врачу в пространстве, где пересекаются новейшая наука и истинная человечность.

Внутри нас – целая вселенная. Вместо планетарных систем в ней клетки, вместо звезд – клеточные ядра, а вместо планет, спутников, комет и астероидов – мельчайшие внутриклеточные структуры. Генетика – гравитация, скрепляющая эту вселенную.

Цель моей книги – показать гуманистическое начало в генетике человека на примерах историй тех, в чьей жизни она сыграла особо важную роль. Если вас интересует наука, смело читайте дальше: генетика на данный момент самая увлекательная из современных наук, и на страницах этой книги вас ждет немало научных сведений.

Однако история генетики человека – это в первую очередь *человеческая* история. Она складывается из историй людей, на жизнь которых влияет генетика, – на самом деле, конечно,

она влияет на всех, но на некоторых сказывается более заметно и более жестоко, чем на всех прочих. Это история той малышки, обреченной с самого момента зачатия. Это история исследовательницы, которая в своей лаборатории взглянула в микроскоп и прочитала судьбу девочки, записанную языком клеток. Это история Анны – и моя собственная. Это история людей, которые впервые узнали, что такое хромосома и какое она может иметь отношение к болезни.

И может быть, в первую очередь это история молодых родителей, убитых горем, но вооруженных знанием и пониманием, которые дали им возможность смотреть в будущее.

# 1

## Проще, чем кажется

*В изложении профессора Кёрка генетика – это просто, как А, Ц, Г, Т.*

**ШЕЙМАС КЁРК<sup>2</sup>**

Мой друг и коллега Стив Уитерс, сам генетик, нередко отзывается о людях так: «У него мозг размером с целую планету». Многие думают, что для понимания генетики нужен весьма внушительный череп. Эта дисциплина считается мудреной... и совершенно зря. Генетике присуща удивительная ясность. Если к окончанию старших классов вы достаточно хорошо помните математику на уровне начальных, у вас не будет никаких трудностей с пониманием азов генетики.

Почему медицинская генетика считается трудной наукой? Возможно, всего лишь потому, что в ней задействовано множество деталей – тысячи всевозможных расстройств здоровья, различающихся по степени тяжести, причем многие из них комбинируются друг с другом. Чтобы как следует разобраться в наследственных заболеваниях, нужно иметь некоторые представления о том, как работает клетка, и здесь тоже очень много тонкостей. Это огромный массив информа-

---

<sup>2</sup> Возможно, мой сын не совсем беспристрастный критик. – *Здесь и далее примечания автора, если не указано иное.*

ции, однако каждый ее элемент в отдельности доступен для понимания любому человеку.

Вот доказательство: едва ли не самое важное в генетике – это связь между ДНК и белками. Оно напоминает соотношение между буквами и словами, но *устроено гораздо проще*. Факты таковы.

Белки образуют основной «материал» организма – они являются строительными кирпичами клеток и межклеточного пространства. Всякий раз, когда вашему организму требуется выполнить какую-то работу, он поручает ее белкам. Если бы вашим клеткам понадобилось сконструировать машину, все ее механические и электрические компоненты состояли бы из белков, как и гараж, в который вы ее поставите, – дело не ограничивается подвижными частями. Сами же белки состоят из аминокислот.

ДНК – молекула<sup>3</sup>, которая содержит информацию. Эта ин-

---

<sup>3</sup> Если у вас хватает терпения постигать химические подробности, то вот они. Четыре азотистых основания, входящие в состав ДНК, – это аденин, цитозин, гуанин и тимин (А, Ц, Г, Т). ДНК – сокращение от «дезоксирибонуклеиновая кислота». Каждое основание ДНК имеет либо одиночное углеродное кольцо (Ц, Т), либо двойное (А, Г) и присоединено к молекуле сахара дезоксирибозы и к остатку фосфорной кислоты; группа «основание + сахар + остаток фосфорной кислоты» называется нуклеотидом. Нуклеотиды соединены между собой в длинную цепочку за счет связи между сахаром одного нуклеотида с фосфатом другого; знаменитая двойная спираль образуется, когда кольца оснований притягиваются друг к другу водородными связями. Ц притягивается к Г тремя связями, А к Т – двумя, поэтому в местах, где много цитозина и гуанина, двойная спираль плотнее и ее труднее разделить. Еще одно важное основание, урацил, заменяет тимин в РНК – рибонуклеиновой кислоте, у которой немного другой сахарный

формация записана алфавитом, состоящим лишь из четырех букв: А, Ц, Г, Т. Они обозначают азотистые основания (аденин, цитозин, гуанин и тизин соответственно); это важные составляющие нуклеотидов, химических «кирпичиков» ДНК. В отличие от языков, на которых мы говорим, язык ДНК содержит всего 21 слово<sup>4</sup>. Каждое из этих слов записывается тремя нуклеотидами – это триплетный код. Для вашего собеседника последовательность букв АГА означает утвердительное междометие, однако на языке ДНК последовательность АГА означает аминокислоту аргинин. В этом

---

остов. Звучит мудро, но это всего лишь детали. «ДНК – молекула, которая содержит информацию. Эта информация записана алфавитом, состоящим лишь из четырех букв: А, Ц, Г, Т» – вот определение, достаточно точно отражающее суть.

<sup>4</sup> Ладно, этот вопрос *чуть-чуть* сложнее. Прежде всего отметим, что на самом деле существуют 64 способа записать этот набор из 21 слова (4 варианта первой буквы помножить на 4 варианта второй и помножить на 4 третьей). Значит, большинство слов обладают альтернативными вариантами написания, как если бы мы писали попеременно то *зуб*, то *зуп*. Для девяти аминокислот имеется по два возможных кода ДНК, для восьми – по четыре, для одной аминокислоты – три, а для самой маленькой аминокислоты – лейцина – целых шесть. Только две аминокислоты – метионин и триптофан – обладают уникальным написанием в ДНК. Тремя способами обозначается «стоп» – ТАА, ТАГ и ТГА. Комбинация АТГ кодирует метионин, но также и команду «начать». Аминокислота цистеин содержит серу, но в селеноцистеине сера замещена селеном. Если селена в достатке (т. е. вы не испытываете его дефицита), то триплет ТГА может означать «сюда селеноцистеин», а не «стоп». У человека около 50 белков, содержащих селеноцистеин, – это малая, но важная доля в организме. Селеноцистеин был обнаружен лишь в 1970-е гг., намного позже других аминокислот. Его первооткрывательница – биохимик из США Тресса Штаттмен. Однако, честно говоря, все вышесказанное тоже детали. В смысловом отношении они мало что добавляют к тексту гл. 1.

языке имеются обозначения для 20 аминокислот, а 21-е слово означает «стоп». Ген – это отрезок ДНК, кодирующий определенный белок, то есть последовательность триплетов, которые командуют: «Сюда поставить гистидин. Затем глицин. Затем пролин. Отлично, а теперь стоп».

Нуклеотиды можно представить себе как буквы, аминокислоты – как слова, записанные ими, а гены – как предложения. Каждое предложение объясняет, как синтезировать тот или иной белок, а каждая молекула ДНК содержит много таких предложений. Это инструкция по постройке частей организма.

Вот она – фундаментальная основа генетики. Это куда проще, чем навык чтения, которому мы учим шестилетних детей. Более того, нет необходимости по-настоящему учить этот язык – достаточно знать, что этот язык в принципе *существует*, и понимать, как он устроен. Проработав в области генетики свыше 20 лет, я помню наизусть лишь три-четыре слова из этого кода. Остальные можно при необходимости посмотреть в таблице.

В генетике нет понятий сложнее, чем те, с которыми вы только что познакомились, тем более если они вам уже были знакомы. Остальное – всего лишь детали.

К счастью, генетика не только проста, но и увлекательна. Возьмем, например, хромосомы.

Хромосомы – материальная форма, которую наша ДНК принимает внутри клеток, – воистину удивительные струк-

туры. Скорее всего, вы уже видели их на картинках, но на всякий случай вот пример.



Это особенно удачный пример набора хромосом – ведь они мои. Одним из неочевидных плюсов изучения генетики в прежние времена была возможность использовать в качестве препарата для исследований собственные хромосомы, а кто откажется от такой возможности? Теперь студентам этого не разрешают из опасений, что они могут обнаружить что-нибудь для себя нежелательное. Жаль. В созерцании соб-

ственного генома через микроскоп есть нечто чрезвычайно отрадное. Мне кажется, это немного напоминает просмотр видеозаписи работы собственного сердца после операции, причем ради съемок не нужно вскрывать грудную клетку.

Геном – совокупность генетической информации организма, и он имеется у всего живого – у вас, у меня, у слизня, у синего кита, салатных листьев, которые вы ели за обедом, у микробов под ногтями обслуживающего вас официанта<sup>5</sup>. Геномы есть у бактерий, есть у протистов и грибов; есть они и у вирусов. И у всех, начиная от бактерий и выше, геном упорядочен в виде хромосом. По количеству хромосом существует огромный межвидовой разброс, и нет четкой связи между тем, насколько сложно устроен организм, и тем, сколько у него хромосом. У бактерий, как известно, всего одна или две хромосомы, небольшие, кольцевой формы. У самцов черного муравья-бульдога – существ гораздо более сложно организованных, чем бактерии, – тоже лишь одна хромосома. А у бабочки-голубянки вида *Polyommatus atlantica* – целых 450 хромосом!

Хромосомы, которые вы видите на картинке, запечатлены в весьма специфический момент своего существования, а именно в процессе деления клетки, когда их изучать легче всего. Хромосомы уплотнены и легко различимы как отдельные структуры. У людей (как правило) 23 пары хромосом. Они представляют собой 46 длинных тонких нитей ДНК об-

---

<sup>5</sup> Фу-у-у!

щей протяженностью около 2 м, и такой набор имеется в каждой из триллионов клеток вашего организма. Может показаться, что 2 м – это немного, но вспомним, что в среднем размер клеточного ядра, которое содержит почти всю ДНК клетки, всего шесть *миллионных* долей метра в поперечнике. Если бы ядро было размером с вашу гостиную, а ДНК была веревкой, то у вас в гостиной оказалось бы около 1000 км веревки – достаточно, чтобы протянуть от Лондона до Берлина или от Сан-Франциско до Портленда.

Большую часть времени эта веревка не собрана в компактные мотки, которые вы видите на рисунке. Это тонкая паутинка, которая вьется, пронизывая ядро, причем не как попало, а упорядоченно: она обернута вокруг белков, называемых гистонами. Такое сочетание ДНК и белка называется хроматином и служит основой жизни.

ДНК, как известно, несет информацию об организме. Она передает ее через поколения и через века. Ваша ДНК – результат непрерывной цепочки событий, которая длится уже миллиарды лет. Она копируется раз за разом, неуловимо изменяясь в ходе этого процесса, начавшегося с первых примитивных живых существ, которые возникли в каком-то теплом, мелководном, давно забытом море. ДНК прошла через множество разнообразных форм – через млекопитающих, через предков человека, через всю историю человечества – вплоть до вашего зачатия и несет в себе память о долгом путешествии. Мы можем что-то забыть, но гены помнят все.

Если вы какое-то время поработаете в области генетики, каждая хромосома для вас приобретет свой особый характер – не то чтобы личность, но некий набор ассоциаций, которые приходят на ум, когда кто-то упоминает ту или иную хромосому. У первой есть светлый участок вверху – его хорошо видно на иллюстрации. Удалите этот участок у одной из двух копий при зачатии, и получится ребенок с умственной отсталостью и характерной внешностью: глубоко посаженными глазами и низко расположенными ушами. На 7-й хромосоме расположен ген муковисцидоза, за открытие которого, а также научное признание и награды велась настоящая гонка (победителем стал Лап-Чи Цуй<sup>6</sup>, канадский генетик китайского происхождения, на тот момент работавший в Торонто). На 17-й можно отыскать *BRCA1* – один из генов, связанных с раком молочной железы. История охоты за *BRCA1* не столь благостна, и ее последствия все еще аukaются в судебных процессах по интеллектуальным правам и патентам, а также в жизни людей. 15-я хромосома связана с синдромом Прадера – Вилли и синдромом Ангельмана, дву-

---

<sup>6</sup> Это была ожесточенная международная гонка за первенство. Лап-Чи Цуй работал в Торонто, сотрудничая среди прочих с Фрэнсисом Коллинзом из США. Совместно с Русланом Дорфманом Цуй опубликовал статью «Ген муковисцидоза: с точки зрения молекулярной генетики» ('The Cystic Fibrosis Gene: a molecular genetic perspective'), где описывается открытие гена и приводится немало подробностей его строения, – в общем, «все, что вы хотели знать о гене CFTR, но боялись спросить». Статья немного специального характера, но если вам интересно, она находится в открытом доступе по адресу: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552342/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552342/).

мя совершенно различными заболеваниями, навсегда сцепленными вместе, словно странная пара в танце. В человеческом геноме есть участки, где гены помнят, от какого из родителей они унаследованы, и включаются или выключаются соответственно. Один такой участок находится как раз на 15-й хромосоме. Хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22 – акроцентрические: их перетяжка расположена не посередине, а почти вплотную к одному из концов. Иногда они сливаются друг с другом этими концами – происходит так называемая Робертсоновская транслокация. Y-хромосома – умирающая, своего рода пустошь, усеянная трупами сломанных генов. В ее существовании практически нет смысла, однако она все еще барахтается.

Хромосомный анализ, или кариотипирование, стал первым видом генетического анализа. До кариотипирования существовали другие медицинские анализы, позволявшие выявить наследственные заболевания, например исследование под микроскопом тонкого слоя крови для диагностики серповидно-клеточной анемии. Но это был первый *чисто* генетический анализ. Более того, это был первый и долгое время единственный *геномный* анализ – исследование всей совокупности генома отдельного человека, позволяющее выявить все отклонения одним махом. Это, так сказать, обзор с высоты птичьего полета, которому, по современным меркам, недостает точности, но он выдержал испытание временем и в наши дни все еще используется.

Меня всегда занимало, как человеческий опыт надстраивается над новой технологией. Возьмем, например, авиацию. Едва ли не сразу после изобретения управляемого полета в авиации сформировались собственные прописные истины: «авиация, навигация, коммуникация»<sup>7</sup>; «бывают старые летчики, бывают лихие летчики, но не бывает старых лихих летчиков»; «самые бесполезные вещи для пилота – высота над самолетом и взлетно-посадочная полоса позади».

То же происходит с цитогенетикой (изучением хромосом) и даже с новейшими генетическими технологиями. Существуют известные ловушки для новичков. «Мы так всегда делали (и у нас всегда получалось, так зачем что-то менять?)». И хотя эта область науки молода, в ней есть свои традиции.

Одна из составляющих такой традиции – названия тех или иных частей хромосом. Посмотрите на картинку, и вы увидите, что у некоторых из них в определенном месте есть перетяжка. Это центромера – структура, фиксирующая и направляющая хромосому во время клеточного деления. Она никогда не располагается строго по центру хромосомы, а следовательно, делит ее на короткое плечо и длинное плечо, которые обозначаются, соответственно, буквами р и q.

Почему именно р и q? В 1966 г., на заре кариотипирова-

---

<sup>7</sup> Правила для летчика в аварийной ситуации: авиация – вначале сделайте все необходимое, чтобы самолет удержался в воздухе; навигация – следующая по важности задача – состоит в том, чтобы вычислить, где вы находитесь и где можно приземлиться; коммуникация – как только решены две первые задачи, необходимо связаться с диспетчером и другими воздушными судами.

ния, в Чикаго была созвана конференция<sup>8</sup> для обсуждения стандартизации в описании хромосом. Постановили, что короткое плечо будет обозначаться буквой *p* – от французского *petit* «маленький». Обсуждался вариант обозначения буквой *s* – от английского *short* «короткий», но французский цитогенетик Жером Лежён явно обладал даром убеждения. А возможно, это была тактическая уступка со стороны тех, кто хотел оставить название длинного плеча за собой.

К тому времени, когда насчет *p* удалось договориться, уже близилась ночь. Англоговорящие участники конференции лоббировали в качестве обозначения длинного плеча букву *l* (от *long* «длинный»), но им указали, что ее трудно отличить от цифры 1. Никто не хотел отдавать французам оба плеча, так что обсуждение зашло в тупик. Выход нашел английский генетик Лайонел Пенроуз, предложивший букву *q* – потому, что она не дает привилегий какому-либо определенному языку, а также потому, что в другой области генетики существует знаменитое уравнение  $p + q = 1$ <sup>9</sup> и по аналогии плечо *p*

---

<sup>8</sup> Возможно, в связи с итогами конференции 1966 г. среди генетиков бытует миф, что это произошло на Парижской конференции по вопросам номенклатуры 1971 г. Однако, если обратиться к материалам последней, становится очевидно, что к тому времени обозначения *p/q* уже утвердились. Тот же миф гласит, будто буква *q* была выбрана просто как следующая за *p* по алфавиту. Я рассказывал эту историю студентам-медикам много лет и никогда не утруждал себя проверкой фактов, пока не взялся за эту книгу. Приношу извинения всем, кого ввел в заблуждение.

<sup>9</sup> Речь идет о популяционной генетике, в которой выражение  $p + q = 1$  указывает на то, что сумма частот всех аллелей – версий одного гена – в популяции должна

и плечо q будут составлять целую хромосому. На тот момент, по-видимому, всем уже осточертела дискуссия, и участники были рады возможности уладить спор и отправиться спать.

Разглядывая плечи хромосомы, цитогенетики научились распознавать закономерности расположения светлых и темных полос, которые возникают при взаимодействии вещества хромосомы с красителями для препаратов. Вы можете увидеть эти полоски на моих хромосомах. Мы уже рассматривали верхнюю часть (конец плеча p) 1-й хромосомы; прибавьте к этому тот факт, что первая хромосома – самая крупная, и вы безошибочно ее определите. Теперь взгляните на 7-ю – это хромосома среднего размера с заметной темной полосой ближе к концу плеча p. Вы уже не спутаете 1-ю с 7-й и сумеете отличить их в куче других хромосом. Поздравляю! Вы начинаете осваивать профессию цитогенетика.

Классификация хромосом по размеру, от 1-й до 22-й плюс хромосомы X и Y (хотя впоследствии оказалось, что 21-я на самом деле немного меньше 22-й), а также по наличию полос и более тонких разграничений внутри полос позволила составить систему адресов. Хромосому 1 разделили на участки 1p и 1q. Участок 1p, в свою очередь, делится на 1p1, 1p2, 1p3... и т. д., пока не получились современные адреса вроде 1p36.33 – номер хромосомы, плечо хромосомы, полоса (3), под-полоса (6), под-под-полоса (3) и даже под-под-под-полоса (3). Чем мельче единица, тем более высокое разреше-

ние требуется и тем больше нужно профессионализма, чтобы ее разглядеть. Когда я начал заниматься генетикой, это был один из главных способов диагностировать наследственное заболевание: опытный ученый смотрел в микроскоп и замечал небольшое изменение – чего-то не хватает, что-то лишнее, что-то не на своем месте. Хороший цитогенетик способен замечать необычайно тонкие отличия от нормы.

Когда я начал этим заниматься, то не мог даже отличить одну хромосому от другой, ведь внутри клетки они не вытянуты в линеечку и не разложены по парам – на предметном стекле они выглядят лежащими как попало, под всеми возможными углами, зачастую друг на друге. Чтобы стать квалифицированным цитогенетиком, необходимо как минимум год глазеть в микроскоп на хромосомы под чутким руководством специалиста, и потребуются еще не один год, чтобы стать настоящим экспертом. А когда-нибудь – и возможно, очень скоро – благодаря технологическому прогрессу эта работа и эти навыки окажутся ненужными.

Немалую роль играет то, сколько у человека хромосомного материала. Избыток или недостаток может вызвать серьезные последствия. За исключением пережитка в лице Y-хромосомы, 21-я хромосома самая маленькая, и генов на ней меньше всего. И тем не менее наличие трех копий 21-й хромосомы вместо двух вызывает синдром Дауна – комплексное заболевание, поражающее едва ли не все системы организма. Наличие только одной копии 21-й хромосомы вместо двух

вообще летально – плод погибает уже на ранних сроках вынашивания. Есть ряд других синдромов, связанных с целыми хромосомами. Например, у ребенка с лишней копией 18-й хромосомы возникает синдром Эдвардса<sup>1011</sup>. А что влечет за собой лишняя копия 13-й хромосомы, мы уже знаем<sup>12</sup>.

У нынешних карт хромосом долгая история. В ходе ранних цитологических исследований ученые обнаружили, что у кузнечиков имеются гигантские первичные половые клетки (из которых образуются либо яйцеклетки, либо сперматозоиды) и, соответственно, гигантские хромосомы, что облегчало их изучение в эпоху, когда микроскопы были мало мощными и непростыми в использовании. К началу XX в. установили связь между хромосомами и наследственностью. Но лишь десятилетия спустя это многообещающее начало получило продолжение и появилось первое твердое доказательство связи между хромосомами и человеческими забо-

---

<sup>10</sup> Впервые описан в журнале «Ланцет», в статье Эдвардса и его соавторов «Новый синдром трисомии» (Edwards, J.H. et al. 'A New Trisomic Syndrome'). Прежние выходные данные – *The Lancet* 1960;1:787–90, ныне – *The Lancet* 1960; 275:787–90. У журнала «Ланцет», основанного в 1823 г., довольно запутанная история нумерации томов, которая не раз менялась.

<sup>11</sup> Получил название в честь британского генетика Джона Хилтона Эдвардса, впервые описавшего заболевание в 1960 г. Это, вероятно, первый случай, когда наследственное заболевание было описано по его установленной внутренней причине, а не по набору характерных признаков, причины которых определяют лишь позднее.

<sup>12</sup> Хромосомы X и Y в этом отношении нетипичны – более подробно об этом рассказано в главе 4.

леваниями. До середины XX столетия не было даже известно, сколько хромосом у человека. Считалось, что их должно быть 48, а не 46, и все наблюдатели насчитывали именно 48 хромосом.

Самый знаменитый пример ошибки эксперимента, давшей замечательные результаты, – открытие пенициллина Александером Флемингом. Флеминг, будучи уже известным исследователем, занимался изучением золотистого стафилококка. Он уехал в отпуск, а вернувшись, обнаружил, что в чашку Петри с культурой бактерий, оставленную им в лаборатории (знаменитой царившим в ней беспорядком), проникла плесень и что вокруг колоний плесени образовались участки, где бактерии отсутствовали. Флеминг добился некоторых успехов в исследовании свойств пенициллина, в том числе предпринял робкие попытки выделить это вещество и разработать способ его применения в медицине, но решил, что дело, скорее всего, бесперспективное, и забросил это направление исследований. Задачу по созданию лекарства, применимого на практике, пришлось осуществлять другим – в первую очередь Говарду Флори (австралийцу) и Эрнсту Чейну (британцу, родившемуся в Германии). Причем, хотя Флори и Чейн разделили с Флемингом Нобелевскую премию, их вспоминают куда реже, чем самого Флеминга.

Казалось бы, Тао-Чиу Сюй, который совершил такое же случайное открытие, оказавшее огромное влияние на всю

медицину, и который к тому же сумел успешно развить его и дать ему применение, должен был бы стать не менее знаменит, чем Флеминг. Один из капризов истории науки состоит в том, что не всех первопроходцев в равной мере славят за их вклад – вот почему вы знаете, кто такой Флеминг, но едва ли слышали о Сюе.

По правде говоря, это прискорбно, поскольку Сюй был не только великим первооткрывателем в науке, но и замечательной личностью; о нем стоило бы снять хотя бы один фильм. На сайте Американской конференции цитогенетиков с дивным адресом [chromophile.org](http://chromophile.org) есть его фотография. Она была сделана в 2000 г. В руках у Сюя только что учрежденная АКЦ Премия выдающемуся цитогенетику – непонятная стеклянная штукавина. На снимке Сюй выглядит добродушным старичком. Но за полвека до того, как был сделан этот снимок, он был молод и одержим духом приключений. В начале 1950-х гг. Сюй уехал из Китая, совсем непохожего на Китай нашего времени, изучать плодовых мушек (знаменитый вид *Drosophila melanogaster*, столь любимый генетиками, в отличие от садоводов) в Техасской лаборатории исследования дрозофил в Остине. Техас много чем знаменит. В числе его достопримечательностей Космический центр в Хьюстоне, стадион «Коттон Боул», миссия Аламо. Будь мир устроен разумнее, Техасская лаборатория исследования дрозофил затмила бы славой любую из них.

Многие годы спустя в «мини-автобиографии», опублико-

ванной в *American Journal of Medical Genetics*, Сюй восторженно отзывался об открытости Америки, в которую он приехал, и о готовности каждого встречного помочь ему. Он рассказывает, что за все время лишь один раз столкнулся со случаем расизма. По пути с Юга на конференцию в Нью-Гемпшире Сюй нарушил правила дорожного движения, развернувшись через сплошную линию на оживленной трассе, потому что пропустил свой поворот. Один рассерженный таксист притормозил и высказал свое мнение: «Куда прешь, чертов конфедерат!»

Сюй приехал из технологически отсталой страны, где автомобили были редкостью. Из глубокого тыла науки он бросился на передовую в генетике, где ему предстояло удерживать позиции в течение будущих десятилетий.

Ошибка эксперимента в данном случае произошла в 1956 г. и была связана с изготовлением растворов, необходимых для изучения хромосом. Ассистент неправильно прочитал инструкцию и слишком сильно разбавил один из реактивов водой, так что раствор получился слишком слабым. От этого клетки разбухли и хромосомы разделились. И если раньше они представляли на предметном стекле в виде спутанного комка, то теперь их стало гораздо легче различить. Сюй ухватился за эту счастливую случайность, определил, в чем состояла столь продуктивная ошибка<sup>13</sup> и как воспроиз-

---

<sup>13</sup> Ему потребовалось три месяца кропотливой работы, чтобы, повторяя процесс бесчисленное множество раз и поочередно внося изменения на каждом эта-

вести данный эффект, а затем опубликовал результаты.

Почти сразу после этого Джо Хин Чио (которого помнят, по крайней мере в кругу генетиков) и Альберт Леван (о котором почти забыли) сумели применить данный метод для доказательства того, что у человека 46 хромосом, а не 48. Не умея даже правильно *сосчитать* хромосомы, нельзя надеяться выявить хромосомные аномалии. Теперь такая возможность появилась, и вскоре, в 1959 г., команда французских ученых (тот самый Лежён, который лоббировал букву р, совместно с Мартой Готье и Раймоном Турпенем) сообщила о лишней копии 21-й хромосомы, обнаруженной в клетках детей с синдромом Дауна. Это проложило путь к открытию многих других хромосомных патологий. Что еще важнее, усовершенствование методов цитогенетики дало возможность правильно идентифицировать отдельные хромосомы и создавать точные генетические карты. Проект «Геном человека» и львиная доля современной генетики обязаны своим существованием оплошности, допущенной в лаборатории Сюя.

Тем временем наступил долгожданный прорыв в изучении ДНК: в 1953 г. вышла статья Уотсона и Крика (на основе экспериментальных данных Розалинд Франклин), где описывалось строение ДНК – знаменитая двойная спираль. Их работа пролила свет на связь между ДНК и белками, о которой говорилось в начале этой главы.

---

пе, определить, что же пошло не так, как обычно.

Так совместными усилиями Сюя, Уотсона, Крика и множества их предшественников генетика двигалась вперед.

## 2

# Банкет в честь ДНК

*Но кое-кто из смертных все же ищет  
На праведном пути тот ключ златой,  
Которым двери в вечность отпирают.*

*ДЖОН МИЛЬТОН<sup>14</sup>*

Я задумчиво разглядывал две стоящие передо мной стеклянные стопки, наполненные до середины. Они красовались на маленькой деревянной подставке, располагавшейся сразу за моей десертной ложкой. Тот же набор был приготовлен для каждого, кто сидел за столом. Я еще не допил аперитив, и мне не особенно хотелось сразу хвататься за эти стопки, но вместе с тем в воздухе витало праздничное настроение, и я невольно испытывал легкий соблазн.

Впрочем, даже к лучшему, что ни я, ни кто-либо из толпы гостей в огромном банкетном зале отеля не поддался искушению. Это парадное мероприятие – 50-я годовщина открытия двойной спирали ДНК – предстало бы в совсем ином свете, если бы кто-то из гостей оказался отравлен.

---

<sup>14</sup> Из пьесы «Комос». Пер. Ю. Корнеева. – Прим. пер.



Банкет в честь открытия ДНК стал кульминационным событием XIX Международного конгресса генетиков, проходившего в Мельбурне (Австралия) в 2003 г. Его организаторами были люди с живым умом, не страшившиеся возможных последствий. В итоге получился незабываемый, пусть и немного рискованный, вечер. Стены, что вполне ожидаемо, были увиты огромными спиралями из воздушных шариков. Присутствовал, однако, и элемент неожиданности: отвечающие за украшение зала сочли, по-видимому, что двойная спираль смотрится не слишком впечатляюще, так что в результате гирлянды были скручены в виде тройной спирали<sup>15</sup>. Фрэнсис Коллинз, руководитель проекта «Геном человека», спел под гитару Happy Birthday to You... геному человека.

И в довершение всего, перед каждым из гостей стоял яд.

Справедливости ради надо сказать, что это была блестящая идея (если не принимать во внимание потенциальный вред). Одна из стопок содержала почти готовый экстракт ДНК растения. В другой был последний реактив, необходимый для того, чтобы завершить экстракцию. В начале вечера (возможно, как раз вовремя, чтобы избежать неприятных

---

<sup>15</sup> Тройная спираль тоже играет важную роль: коллаген, один из основных типов белков, составляющих наш организм, имеет структуру тройной спирали. Но банкет-то был не в честь коллагена.

последствий) ведущий дал нам команду перелить содержимое одной стопки в другую – и на наших глазах ДНК выпала в осадок. Она была здесь, перед нами, – волшебная субстанция, ради которой мы все и собрались.

Вы можете собственноручно выделить ДНК в домашних условиях, используя подручные средства (из которых ядовито только одно). Говорят, поваренные книги хорошо продаются, – так что вот вам рецепт.

### ***Ингредиенты:***

- клубника (достаточно двух или трех штук, в зависимости от размера);
- вода;
- соль;
- жидкость для мытья посуды;
- медицинский антисептик (70 %-ный изопропиловый спирт), можно заменить денатуратом (техническим спиртом).

### ***Инструкция:***

1. Разведите одну чайную ложку соли на полчашки теплой воды.

2. Добавьте в соленую воду две чайные ложки жидкости для мытья посуды. Размешивайте аккуратно (смесь не должна вспениться).

3. Положите клубнику в пищевой пакет с замком и запечатайте. Как следует разомните клубнику руками через пакет.

4. Влейте соленую мыльную воду в пакет с клубникой.

5. Хорошенько перемешайте. Будьте аккуратны, не допустите вспенивания смеси.

6. С помощью кофейного фильтра отцедите смесь из пакета в стакан. Убедитесь, что в стакане достаточно жидкости. На данном этапе лучше не использовать высокий узкий стакан, потому что это осложнит жизнь при завершении опыта.

7. Осторожно влейте спирт в стакан по стенке в соотношении примерно 1:1 с клубничной смесью. Спирт образует слой сверху.

8. Теперь смесь ядовита. Не пейте ее.

9. Дайте ей отстояться. ДНК всплывет наверх, в спиртовой слой, в виде липкой белой массы.

Теперь, если угодно, вы можете взять деревянную шпажку и подцепить ею ДНК из стакана. Потрите ее несколько раз о стенку стакана – и вы увидите интересный эффект: комок на конце шпажки уменьшится. Если осторожно потянуть его вверх из раствора, он растянется от поверхности в длинную тонкую нить. ДНК липкая и притом может укладываться как плотно, так и свободно. При сокращении свободные витки ДНК сжимаются ту же – она слипается сама с собой. «Нить» ДНК, которую вы вытащили из раствора, на самом деле состоит из множества отдельных нитей, которые слиплись друг с другом при вытягивании из стакана.

*Я настоятельно* рекомендую вам попытаться проделать

такой опыт. Это особое блаженство – знать, что держишь в руках субстанцию жизни. Пусть даже на вид и на ощупь она напоминает соплю<sup>16</sup>.



В тот вечер на банкете в честь ДНК в центре внимания был Фрэнсис Коллинз – не потому, что пел под гитару (хотя и неплохо), а потому, что руководил проектом «Геном человека». За три года до этого события, 26 июня 2000 г., в Белом доме торжественно объявили о том, что человеческий геном секвенирован<sup>17</sup>. Мероприятие проводил президент США Билл Клинтон, а премьер-министр Великобритании Тони Блэр участвовал в нем по спутниковой связи. Коллинз и финансируемый государством проект «Геном человека» разделили в тот день славу с частной компанией Celera. Благодаря грандиозным усилиям этой компании под руководством ее президента Крейга Вентера секвенирование человеческого генома превратилось в соревнование, по итогам которого коммерческий и некоммерческий проекты успеш-

---

<sup>16</sup> Нет, на вкус я ее не пробовал.

<sup>17</sup> На сайте Национальной лаборатории Оук-Ридж ([www.ornl.gov](http://www.ornl.gov)) доступны замечательные документы по проекту «Геном человека» – полный архив материалов о нем. В частности, расшифровка пресс-конференции в Белом доме, состоявшейся 25 июня 2000 г.: [web.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/project/clinton1.shtml](http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/clinton1.shtml). Туда стоит заглянуть.

но сыграли вничью.

Кто-то скажет, что с празднованием немного поторопились, поскольку на тот момент в последовательности нуклеотидов было очень много пробелов (не менее 150 000) и нерасшифрованными в ней оставались еще как минимум 10 %. В самом деле, 14 апреля 2003 г. снова объявили о том, что проект теперь действительно завершен, но даже тогда пробелы по-прежнему были. К 2004 г. удалось добиться гораздо большего, но все еще оставался 341 пробел<sup>18</sup>, и по сей день работа не совсем закончена.

Тем не менее на момент объявления о секвенировании генома в 2000 г. был получен хороший предварительный результат<sup>19</sup> – и, строго говоря, именно об этом тогда и сообщили, то есть о завершении предварительной расшифровки. В большинстве случаев исследователи могли обратиться к этим данным, рассчитывая получить подробную информацию об интересующем их участке ДНК. Это было захватывающее время, и все же те из нас, кто занимался клинической медициной, по-прежнему не вполне понимали, для чего нам

---

<sup>18</sup> Доклад Международного консорциума по секвенированию человеческого генома «Завершение эухроматического секвенирования генома человека» ('Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome'. *Nature* 2004;431:931–45).

<sup>19</sup> Доклад Международного консорциума по секвенированию человеческого генома «Предварительное секвенирование и анализ генома человека ('Initial Sequencing and Analysis of the Human Genome'. *Nature* 2001;409:860–921); Вентер Дж. К. и др. Секвенирование генома человека (Venter, J.C. et al. 'The Sequence of the Human Genome'. *Science* 2001;291:1,304–51).

может пригодиться расшифровка генома.

В один прекрасный день на исходе 2001 г. нам на кафедру пришел пакет, который наглядно это подтвердил. В нем был диск с расшифровкой человеческого генома, присланный нам в подарок компанией Celera. Мы с воодушевлением вскрыли конверт, вставили диск в компьютер и принялись исследовать его содержимое. Однако тут же впали в ступор. Мы понятия не имели, как читать полученную информацию и как соотнести ее с данными наших пациентов. Как позже выяснилось, понадобилось еще больше десятка лет, чтобы работа с геномными данными стала обычной составляющей в практике клинической и лабораторно-диагностической генетики. Теперь я каждый рабочий день пользуюсь браузером геномов, разработанным в Калифорнийском университете Санта-Крус (UCSC Genome Browser)<sup>20</sup>. В моей работе эта программа незаменима.

Так что же там, в геноме? Что именно я могу найти благодаря UCSC?<sup>21</sup>

Белое клейкое вещество, которое вы извлекли из клубники, состоит из четырех видов химических «кирпичиков» – нуклеотидов, важными составными частями которых явля-

---

<sup>20</sup> Доступен по адресу: [www.genome.ucsc.edu](http://www.genome.ucsc.edu). Европейская версия называется Ensembl Genome Browser, адрес: [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org). Хотя я использую в основном браузер UCSC, это просто личные предпочтения: оба геномных браузера великолепны. Они бесплатно доступны любому, кто этим интересуется.

<sup>21</sup> Боюсь, история моих запросов в этом геномном браузере покажется вам несколько скучной.

ются азотистые основания: аденин, цитозин, гуанин и тимин<sup>22</sup>. Они обозначаются начальными буквами А, Ц, Г и Т (или А, С, G, T соответственно). В человеческом геноме примерно 3 млрд азотистых оснований. Обычно они объединены в пары, поскольку ДНК существует в форме двойной спирали. Эта двойная спираль состоит из двух отдельных нитей, комплементарных друг к другу. А (аденин) на одной нити соединяется водородными связями с Т (тимином) на другой нити, а Ц (цитозин) – с Г (гуанином), поэтому двойная спираль выглядит так:



\* Gattaca («Гаттака») – название фильма-антиутопии 1997 г. о будущем генетических технологий, составленное исключительно из начальных букв азотистых оснований ДНК. – *Прим. науч. ред.*

Две нити направлены в противоположные стороны – у ДНК есть направление, связанное с порядком ее копирования (транскрипции) и трансляции при синтезе белков. Поэтому последовательность, комплементарная последователь-

---

<sup>22</sup> А также сахара и связывающие их остатки фосфорной кислоты. Подробнее см. Словарь терминов. – *Прим. науч. ред.*

ности ГАТТАЦА, будет прочитана клеточным механизмом как ТГТААТЦ, а не ЦТААТГТ.

Три миллиарда оснований ДНК – это ужасно много. Для наглядности – вот фрагмент генетического кода человека:

ГАГГГГТГАЦААТАГГААТАТТТГЦТТТТЦАТСССТЦАТГАТЦАТ  
ЦАЦЦТТТЦЦТТЦЦТТЦАЦТЦТТАЦАТТТТТАТТТЦЦАААГТ  
ГГГЦТГЦАГТАЦТГГТГГТГААААГЦАГТЦАТТЦТАГААЦТ  
ЦАЦТАГЦТТГГТЦАГГААЦАЦТГГГЦАТГЦТАЦТЦГТГГГААТЦ  
ЦАГГГААТТТТАТАЦАГТГАТГАТГГТЦАТЦЦТАГАГЦЦТГ  
ЦЦТГГАГТТТЦТГАГЦТТААЦТТТТЦЦТГАГТЦАААТЦЦААГТГАЦ  
ЦАТТТГГТТАТГЦТГТТЦТТТЦАГАТЦТТТЦЦТТГТТГААЦАГТ  
ГТЦАГЦТГТЦАТТЦАЦААТТЦТЦТТТАЦТЦЦАГАГЦААТТТГТ

ГГАГА АРТЦГТЦЦТГТГЦЦАГЦЦЦТГГГТГАГЦТГАЦЦАГ  
ЦЦТГГАТГЦТЦАТГГГГАГТТТГГТГГАГГЦАГТГГЦАГЦАГЦ  
ЦЦГТЦЦТЦЦТЦТЦТЦТГТГЦАЦТГАГЦЦАЦТГАТЦЦЦАЦЦАЦЦЦЦА  
ТЦАТЦЦЦАГТГАГГАААТГГЦААААТТГЦЦТГЦАГЦЦТГГАГА  
ССААГГАГЦТТТГГГАЦАААТТЦАТГАГЦТГГГЦАЦЦГАГАТГАТЦАТ  
ЦАЦЦААГТЦГГГЦАГГТАГТТГГГАЦТТГГГГТТГГГГТТГГГГ  
ГТГГАГАГТЦАГГАЦАЦТЦЦЦТГГГТАГТТГАГГТГГЦТТЦАГ  
ГААЦТАГАТГАГАГЦТГГГЦТГГТЦАТГГАГЦГГАГАГАЦАГЦТТГ  
ГЦТЦЦАГГГЦАГЦТГЦТТТЦАЦЦАГЦТТГЦАТТАГАГЦТАЦАГ  
ГАТГТЦТАГТЦАТТТГЦГТТЦТЦАГГАТТТГГТЦАТГГГААГ  
ЦЦЦАЦЦЦТГГЦТТТГТТГАГААГГЦАЦАГГГАЦЦАГГГАГ  
АЦАЦАЦТААЦЦЦГААГГТГТГГТЦТГЦТТТЦЦЦТГГАЦЦТГ  
ГАГААГТТТГГЦГГГТГГАГГТЦГГГАТЦТГГААГГАГГАГ  
ГААТТТГГГЦЦТГГГТГЦЦТГГТГАГЦТГЦТГГГТГЦЦТЦТАГГ  
ТАГГТГАГТАГЦТТЦЦЦТТТТАТЦАГЦЦТЦААТТТГЦААААГЦТГ  
ЦЦАГЦТЦЦАТТАААААЦТААААТТААААЦЦТГГГЦГГААГААТ  
ГАААТТТГАААЦГАТААААТТЦЦЦТГТАГГААГГАГЦАЦТГЦТЦ  
ГГГГЦЦТЦТТГГЦГЦЦАГАГЦЦГГГЦГГГЦТТТГГЦЦАГГЦАГ  
ГААГЦТГЦАГГГЦТГЦАГГГАГТТГГГАТГГГГЦАГАГГЦТГГ  
ЦААААЦТТГГТГГЦТЦТАГЦТЦТТГГГАЦТАЦАГААААТАЦЦТ  
ГЦАГГГЦАТЦТГАГАААТЦЦТТЦЦЦАГАААЦЦТЦТГЦТТТТЦ  
ГЦТТТТАТТТТГЦААГАГЦАГАГТТТТЦТГГЦТГГГАТГЦГГГТ  
ГАГТТГТГТГАЦТГГГТЦАГЦТЦЦАГГГАЦТТЦГГГТЦЦТГГГА  
ЦАЦТТААТГТГЦТТГГАТЦГТТААААТГЦАТГГГАТТТТЦЦЦТА  
АТЦАЦАГАЦТТЦТГГАГТТААЦАЦАТАЦЦЦЦАЦЦЦЦЦАЦ  
ЦЦЦАЦЦТТТТЦАЦЦТАГЦААТТААЦАЦЦТГЦТТАААГТТГА  
ЦАЦТТААААТТАТЦТАГГЦТТГГААГААААЦЦЦТГТЦТЦТГТАТ  
ТЦАЦТТЦТЦТГАГГЦТТТАААЦААААЦААААГАГГГТТТГГ  
ГАЦЦГГАТАГАГАГГГГАГТЦАГАЦЦЦТТТЦЦЦТЦТТЦЦЦТЦ  
ЦЦТЦЦЦТТЦЦТЦТЦТТЦЦТААТТЦАГГТЦАГТТТАТТАГГЦАГ  
ЦАТАААЦАГГГЦЦАТТЦТЦТЦТЦТЦТЦТЦТЦТГТЦАГГАГГАТ  
ГТТТТЦААЦЦАТЦЦГГГГТЦЦТТТТЦГГГГГТГГАТЦТГАГГЦААГ

ГТТАГТГЦАТЦТГТЦАГААТГТТТЦТГГЦТТГТГТГААТТТТААГ  
ЦААГТГТАТТТТТАААГЦАГЦГГГЦТЦТГГЦААГАГАГЦАТТЦ  
ЦААГЦЦТГГАЦАЦТЦАГГАТТГАЦТАЦАЦААААЦАТГГГЦТАГ  
ГЦТЦТГАГАААГГТАГТТТГТГЦАТАГАГААААЦАЦТГТЦТТТА  
АГТТТАТГТТТЦГТТАГГЦАГТААТТЦАТТТЦАААГТТТТТЦТТА  
ААТТТЦААТТТГАГТАТТЦАТТАГАААТГТГГАСССАТТТТГТАТА  
ААТААААТАГАЦАТЦТЦТЦТААТТГЦТГЦТТААААССАГАГТГАА

Это один из моих любимых участков генома – кусочек гена *TBX20*, сыгравшего звездную роль в моей диссертации. Если печатать тем же шрифтом с тем же интервалом на бумаге формата А4 (с одной стороны), то для распечатки всего человеческого генома понадобится 781 250 листов. Допустим, каждый лист толщиной 0,1 мм; тогда вам понадобится стопка бумаги высотой более 78 м – ниже, чем статуя Свободы, но выше, чем Сиднейский оперный театр. Без ключа к расшифровке, конечно, все это будет лишь набором ничего не значащих букв. С ключом эта стопка бумаги откроет несметные научные сокровища.

Так что же является ключом? И что скрывается в геноме? Как выясняется, ключ тут не один, здесь нужен скорее целый набор ключей. ДНК способна поведать много историй, если уметь их читать.

Мы уже говорили в предыдущей главе, что наши хромо-

сомы образуют пары<sup>23</sup> просто потому, что половину генетической информации вы получаете от мамы, а половину – от папы. В свою очередь вы передаете каждому из детей также половину своих хромосом. Таким образом, одна копия первой хромосомы получена от мамы, другая – от папы, и так со всеми хромосомами. Первая хромосома самая крупная. Она состоит примерно из 250 млн нуклеотидов, и на ней располагается свыше 2000 генов. Самая маленькая, 21-я, хромосома состоит менее чем из 50 млн нуклеотидов и содержит только пару сотен генов. Скромная Y-хромосома лишь немногим длиннее, чем 21-я, но в ней всего около 50 генов.

Кроме того, в клетке вне клеточного ядра тоже есть ДНК: у нас имеется второй геном, совсем крошечный (всего 16 569 нуклеотидов и 37 генов). Он находится в структурах под названием *митохондрии* – о них речь пойдет чуть позже.

Что касается генов, то о них вы, без сомнения, слышали, ведь это самые известные компоненты генома. Как уже говорилось, они играют роль инструкции, по которой клетка синтезирует белки, которые, в свою очередь, выполняют множество сложных задач, необходимых клетке, чтобы выжить и принести пользу вашему организму. Однако те участки генов, которые транслируются для синтеза белков, составляют лишь около 1–2 % генома.

Ученые до сих пор спорят о том, для чего нужна осталь-

---

<sup>23</sup> Здесь можно перелистать страницы назад и снова полюбоваться моими хромосомами.

ная часть генома и насколько она нужна. Среди некодирующих отрезков есть такие, которые, безусловно, полезны и важны. Например, центромера – место перетяжки на хромосоме – необходима для того, чтобы при делении клетки копии хромосомы направлялись куда им положено. Сбой этого процесса ничего хорошего не сулит. На концах хромосом расположены теломеры – структуры, образующие защитный колпачок. Возможно, вам приходилось слышать песню британского комика Бернарда Бресслоу о том, для чего нужны пятки:

*Пятки нужны, чтоб носки не спадали  
И при ходьбе концы ног не страдали...*

Хромосомы, как известно, в носках не ходят, но, как и ногам, износ концов им вреден. По мере вашего старения теломеры и в самом деле изнашиваются, понемногу укорачиваясь с каждым делением клетки. При многих формах рака они становятся *существенно* короче, чем в норме, или вообще исчезают, так что концы хромосом оголяются и становятся уязвимыми для повреждений. Как ни странно, затем следует восстановление теломер: когда клетки перерождаются в злокачественные, их хромосомы обретают новые, устойчивые теломеры. Отчасти поэтому раковые клетки становятся «бессмертными».

Хотя участки генов, кодирующие белки, занимают всего

1–2 % генома, сами гены составляют примерно четверть генома. Секрет этого несовпадения в том, что большинство генов представляет собой смесь двух разных типов нуклеотидных последовательностей – интронов и экзонов. Экзоны кодируют белки, то есть их последовательности указывают, из каких аминокислот синтезировать белок, а также когда начинать и завершать синтез. Напротив, интроны ничего не кодируют, и, хотя у них, несомненно, есть какая-то функция, нам до сих пор не вполне понятно, какая именно<sup>24</sup>. Интроны могут быть поистине огромными – многотысячные цепочки нуклеотидов. Иногда они настолько велики, что целый ген может уместиться внутри интрона другого гена, обычно направленного в противоположную сторону, на соседней нити ДНК. Двойная спираль – улица с двусторонним движением.

В приведенном выше фрагменте гена ТВХ20 можно увидеть как экзоны, так и интроны. Жирным шрифтом выделены экзоны, остальное – интроны. Можно увидеть даже кое-какие инструкции по работе генома, записанные прямо здесь в последовательности ДНК. В начале каждого интрона стоят

---

<sup>24</sup> Известна одна хорошо изученная функция интронов – давать гену возможность синтезировать разные варианты одного и того же белка, причем иногда эти варианты существенно различаются по функциям. Это делается путем так называемого альтернативного сплайсинга – некоторые экзоны задействованы не всегда, так что бывают последовательности, способные быть как экзонами, так и интронами. Многие гены обходятся без этого вообще, но некоторые белки принимают множество форм в зависимости от того, как проходит сплайсинг. Еще одна функция интронов – регуляторная: они помогают определять, где и в какой момент гену следует включаться.

нуклеотиды ГТ, в конце каждого интрона – АГ. Вместе ГТ и АГ образуют ключевую часть указания для клеточных механизмов, в котором сообщается: «Здесь интрон. Для белка не нужен – вырезать»<sup>25</sup>.

Какой же процент человеческого генома действительно занят делом? По правде говоря, это *пока еще* не известно. В сентябре 2012 г. вышли одновременно 30 научных статей с результатами одного из крупнейших проектов – проекта ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements – «Энциклопедия элементов ДНК»), являющегося дальнейшим развитием «Генома человека». Согласованное взаимодействие огромного числа ученых, благодаря которому сразу 30 статей вышло в свет, стало не менее удивительным достижением, чем сами научные данные, приведенные в этих публикациях. По утверждению участников исследовательской группы ENCODE, были раскрыты функции 80 % генома. Большая часть его, как предполагалось, занимается контролем функционирования остальных частей – довольно бюрократический образ клеточной биологии. Это заявление сразу вызвало немало критики, и споры все еще продолжаются. Недавно вышла статья, в которой утверждается, что функционально лишь 8 % генома. Вот это разброс! Не знаю, каков верный ответ на самом деле, но 8 %, по-моему, маловато, а 80 % –

---

<sup>25</sup> Это несколько упрощенное изложение. ГТ и АГ – ключевые компоненты сигнала, сообщающего: «Здесь сайт сплайсинга», однако окружающие их нуклеотиды тоже имеют значение. Если вы хотите узнать об этом больше, то более подробное описание связи между генами и белками см. в разделе Примечания.

уже перебор.

Изрядная доля генома похожа на генетический лом – это гены и прочие элементы, утратившие свою функциональность в ходе эволюции. Например, у нас много генов обонятельных рецепторов, которые поломаны и никак не действуют: на более ранних стадиях эволюции наши предки нуждались в тонком восприятии запахов, чтобы выжить, но мы уже давно отлично справляемся, располагая довольно слабым обонянием. Поэтому, когда в данных генах произошли мутации, это не вызвало проблем и поломанный вариант просто передался будущим поколениям. Вы унаследовали сотни поломанных генов от родителей и в свою очередь передадите их дальше, а может быть, уже передали – и они все так же останутся неработающими.

Есть также много повторяющихся последовательностей, как будто не имеющих особого смысла. Иногда вирусы вставляют свою копию в ДНК хозяина, и по всему геному оказывается разбросано довольно много участков, напоминающих древние вирусные последовательности. Есть участки ДНК, скопированные в ходе так называемых событий дупликации. Если что-то имеется в двух экземплярах, не страшно, если один из них сломается, поэтому в результате у вас нередко оказываются две версии гена – рабочая и нерабочая (псевдоген). А еще в ДНК есть кусочки, которые, по-видимому, возникли как простой побочный эффект стремления ДНК к самокопированию: длинные-длинные последовательности,



гию на копирование ДНК, не выполняющей никакой полезной работы.

Можно, конечно, допустить, что у человеческого генома как раз нужный размер и каждый элемент в нем выполняет важную роль. Однако подобное чудо маловероятно. Скорее всего, наш геном действительно несет значительное количество «мусорной» ДНК.

Это не значит, что в человеческом геноме нет ничего интересного и удивительного. Когда я только начал заниматься генетикой, мы уверенно утверждали, что геном человека содержит около 100 000 генов – ведь мы такие значительные, особенные существа, а следовательно, генов у нас должно быть много, не так ли? Затем эти цифры поползли вниз, они становились все меньше... меньше... и меньше. К моменту завершения проекта «Геном человека» число генов сократилось до 20 000 с небольшим. Отчасти это объясняется тем, что наши гены устроены достаточно сложно и многие из них выполняют не одну задачу. Иногда это подразумевает, что одна и та же задача выполняется немного по-разному: например, мышечный белок формируется по-разному в зависимости от того, нужен ли он для сердечной мышцы или для обычной. Иногда, однако, тот же самый белок может выполнять совершенно разные функции. Такие белки называют полифункциональными<sup>26</sup>. Например, один из фермен-

---

<sup>26</sup> В английском языке они носят название moonlighting proteins, то есть дословно – «белки, занимающиеся подработкой». – *Прим. науч. ред.*

тов – белков, отвечающих за протекание химических реакций, – играет также важную роль, обеспечивая прозрачность роговице глаза.

Но примерно то же самое можно сказать о геномах многих других организмов и *абсолютно то же* – о геноме шимпанзе. Шимпанзе, в особенности бонобо (он же карликовый шимпанзе), настолько близки к нам генетически, что марсианину, вероятно, мы с ними покажемся всего лишь разными подвидами одного и того же животного. К шимпанзе мы ближе, чем африканские слоны к азиатским, так что трудно было бы винить нашего внеземного гостя за ошибку.

Откуда мы все это знаем? Благодаря проекту «Геном человека».

Когда был задуман проект «Геном человека», он казался невероятно амбициозной идеей. Секвенирована была лишь малая часть генома. В основном мы располагали чем-то вроде контурной схемы, а точнее, карты. Вам часто приходится слышать выражение «картирование генома», именно с этого генетики и начинали. Но в наши дни геномы отдельных людей не картируются, поскольку это уже проделано (вам ведь не нужно собственноручно составлять карту целого района, чтобы найти чей-то дом). Генетическая карта не похожа на карту города, у нее не два измерения, а только одно – местоположение вдоль нити ДНК, образующей хромосому. Чтобы составить подобную карту, нужна серия маркеров – генетических дорожных указателей, порядок которых относи-

тельно друг друга известен. Эти указатели состоят из участков ДНК, которые можно каким-либо образом безошибочно распознать. Допустим, у нас есть три таких маркера – А, В и С. Если мы составим генетическую карту с учетом А, В и С, она будет содержать информацию как минимум о том, в каком порядке они располагаются вдоль хромосомы – А-В-С, а не А-С-В, например, и не как-либо иначе. Еще лучше, если указано, что А, В и С расположены на первой хромосоме, а не на любой другой. А самая полезная карта – та, на которой отмечено, насколько далеко они отстоят друг от друга.

Первые такие карты были составлены в начале XX в. для дрозофил. К 1922 г. на четырех мушиных хромосомах были определены гены, отвечающие за развитие 50 различных признаков. Во всех случаях речь шла о физических различиях мушек, которые исследователь мог наблюдать непосредственно. Мушки описывались по множеству разных признаков и скрещивались с мушками, столь же тщательно описанными, а затем исследовалось получившееся потомство. Это была кропотливая, трудная работа, но она дала нам обширные фундаментальные сведения о генетике, снабдила нас инструментами, применявшимися на протяжении всего XX в. и сыгравшими ключевую роль в успехе проекта «Геном человека».

В частности, одна из первых карт X-хромосомы дрозофилы выглядела так:

На этой карте *y* означает желтую окраску тела (англ. *yellow*), *w* – белые глаза (англ. *white*), *v* – красные глаза (англ. *vermillion* – «киноварь»), а *m* – миниатюрные крылья. Карта подразумевает, что желтая окраска и белые глаза тесно взаимосвязаны – они с большей вероятностью наследуются вместе, – тогда как уменьшение крыльев скорее наследуется в сцепке с красными глазами, а не с белыми. Данная карта составлена еще одним почти забытым гением, Альфредом Стёртевантом, в 1913 г., когда ему был всего 21 год. В ту пору он работал под руководством великого генетика Томаса Ханта Моргана. Стёртевант, похоже, был вундеркиндом: к 21 году он уже имел длительный опыт изучения наследственности. На Моргана произвело большое впечатление то, что, еще будучи подростком, Стёртевант написал статью о наследовании лошадиных мастей, основываясь на наблюдениях, сделанных в детстве на ферме отца! Статья вышла в научном журнале, Морган предложил Стёртеванту работу у себя в лаборатории, а дальнейшее уже принадлежит истории.

# 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.