

Несса Кэри

МУСОРНАЯ ДНК

Путешествие в темную
материю генома



ЛАБОРАТОРИЯ

пилот

U N I V E R S U M

*О науке, ее прошлом и настоящем,
о великих открытиях, борьбе идей
и судьбах тех, кто посвятил свою
жизнь поиску научной Истины*

Nessa Carey

Junk DNA

A Journey Through the Dark Matter
of the Genome

Несса Кэри

МУСОРНАЯ ДНК

Путешествие
в темную материю генома



Москва
Лаборатория знаний

УДК 575
ББК 28.04
К98

Серия основана в 2013 г.

Ведущий редактор серии Ирина Опимах

Перевод с английского Алексея Капанадзе

Кэри Н.

К98 Мусорная ДНК. Путешествие в темную материю генома / Н. Кэри ; пер. с англ. А. Капанадзе. — М. : Лаборатория знаний, 2016. — 336 с. : ил. — (Universum).

ISBN 978-5-906828-62-0

Расшифровав генетический код, ученые обнаружили, что лишь 2% ДНК несут информацию о белках. А для чего же тогда нужны оставшиеся 98%? Поначалу генетики решили, что это мусор, хлам. Однако совсем недавно стало ясно — все гораздо сложнее, и именно эти «мусорные» области ДНК определяют сложность человеческого организма, его возможные болезни и даже — скорость старения! Здесь — ключи к пониманию эволюции и сущности самой жизни.

Сегодня множество ученых в самых разных лабораториях мира пытаются проникнуть в тайны «мусорной» ДНК, этой темной материи нашего генома. Об их последних результатах — в увлекательной книге английского генетика Нессы Кэри.

УДК 575
ББК 28.04

16+

Научно-популярное издание

Серия: «Universum»

Кэри Несса

МУСОРНАЯ ДНК.

ПУТЕШЕСТВИЕ В ТЕМНУЮ МАТЕРИЮ ГЕНОМА

Ведущий редактор *И. В. Опимах*. Художник *В. Е. Шкерин*
Корректор *Т. В. Евко*. Компьютерная верстка: *В. И. Савельев*

Подписано в печать 14.06.16. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 21,00. Тираж 500 экз. Заказ

Издательство «Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272, e-mail: info@pilotLZ.ru,

<http://www.pilotLZ.ru>

ISBN 978-5-906828-62-0

© 2015 Nessa Carey

© Лаборатория знаний, 2016

Оглавление

Благодарности	6
О терминах.	7
Введение в темную материю генома	8
Глава 1. Темная материя, или Отличная материя для размышлений	14
Глава 2. Когда темная материя становится совсем темной.	21
Глава 3. Куда ушли все гены?	33
Глава 4. Засидевшиеся гости	45
Глава 5. Мы стареем, и у нас все съеживается	55
Глава 6. Два — лучшее число на свете.	71
Глава 7. Рисование мусором	87
Глава 8. Длинная игра	105
Глава 9. Раскрашивая темную материю.	121
Глава 10. Почему родителям так нравится мусор	132
Глава 11. Особое задание для мусора	151
Глава 12. Включить и усилить	163
Глава 13. Ничейная земля	180
Глава 14. Проект ENCODE, или Как большая наука взялась за мусорную ДНК.	190
Глава 15. Обезглавленные королевы, странные коты, жирные мыши	206
Глава 16. Потеряно без перевода	224
Глава 17. Почему «Лего» лучше, чем «Эйрфикс»	244
Глава 18. Маленькие, но могучие	263
Глава 19. Иногда лекарства все-таки действуют	279
Глава 20. Луч света во тьме	291
Примечания	297
Приложение	331

Посвящаю Эби Рейнольдс, которая всегда рядом,
и Шелдону, которого рада увидеть снова

Благодарности

Мне повезло, что и вторую мою книгу помогает готовить замечательный агент Эндрю Лауни и чудесные издатели. Среди сотрудников *Icon Books* мне особенно хочется поблагодарить Дункана Хиса, Эндрю Фарлоу и Роберта Шермана, но я не хочу забывать и об их бывших коллегах — Саймоне Флинне и Генри Лорде. Среди сотрудников *Columbia University Press* я чрезвычайно признательна Патрику Фицджеральду, Бриджет Флэннери-Маккой и Дереку Уоркеру.

Как всегда, мне удалось добыть кое-что приятное и поучительное из не совсем обычных источников. В этом сыграли свою роль Конор Кэри, Финн Кэри и Гэбриэл Кэри, а за пределами нашего генетического клана — Айона Томас-Райт. Огромную поддержку (в том числе и в виде огромного количества печенья) мне оказала моя неизменно терпеливая и вообще необыкновенная свекровь Лайза Доран.

После выхода моей первой книги мне пришлось множество раз выступать перед неспециалистами, и приглашали меня самые разные организации. Их слишком много, чтобы называть всех здесь, но они сами обо всем знают. Я лишь хочу заметить, что для меня такие встречи — великая честь и громадное удовольствие. Все это меня очень вдохновляло и воодушевляло. В общем, спасибо вам всем.

И наконец, спасибо тебе, Эби, той самой Эби, которая великодушно прощает мне, что я, несмотря на все свои обещания, до сих пор так и не пошла заниматься бальными танцами.

О терминах

Когда пишешь о мусорной ДНК, неизбежно сталкиваешься с некоторыми лингвистическими трудностями. Видите ли, сам этот термин — довольно зыбкий. Он все время слегка меняет свое значение. Отчасти это происходит из-за того, что постоянно поступают новые данные, меняющие наши представления о происходящем. Как только удастся показать, что некий кусок мусорной ДНК обладает определенной функцией, некоторые ученые тут же заявляют, что это *не мусор*. Что ж, вполне логично. Однако такой подход грозит разрушением общей перспективы. Иными словами, он мешает нам увидеть, насколько резко изменилось наше понимание генома в последние годы.

Я не стала тратить время, пытаюсь связать свитер из этого клубка тумана. Я решила применить самый прямолинейный и твердолобый подход. Все, что не кодирует какой-то белок, будет описываться как мусор. Совсем как в старые времена, то есть во второй половине XX века. Пускай пуристы издадут негодующие восклицания. Ничего страшного. Спросите 3 ученых, что они подразумевают под термином «генетический мусор», и они вам, скорее всего, дадут 4 разных ответа. Так что есть смысл начать с чего-нибудь простого.

Кроме того, вначале я буду применять термин «ген» просто к отрезку ДНК, кодирующему какой-то белок. Но имейте в виду: по ходу текста это определение будет эволюционировать.

Кроме того, я решила использовать названия конкретных генов лишь там, где это совершенно необходимо. А если вам хочется узнать остальные названия, можете обратиться к примечаниям и к ссылкам на оригинальные работы в конце книги.

Введение в темную материю генома

Представьте себе напечатанный на бумаге сценарий пьесы, фильма, телевизионного шоу. Любой может прочесть его, как книгу. В этом нет ничего сложного. Но сценарий делается гораздо мощнее, когда на его основе что-то создают. Перед нами уже не просто вереница слов на листке, когда эти слова произносят вслух, а уж тем более — когда их исполняют профессиональные актеры.

Вот и с ДНК, по сути, такая же история. Это, в общем, тоже сценарий, но совершенно необычный. При помощи весьма скудного алфавита, состоящего всего из 4 букв, ДНК ухитряется нести в себе код для самых разных организмов, от бактерий до слонов, от пивных дрожжей до синих китов. Хотя ДНК в пробирке — штука довольно скучная. Ничего она там не делает. ДНК становится куда интереснее, когда клетка или организм использует ее, чтобы, так сказать, поставить пьесу. ДНК обеспечивает код для создания белков, а белки жизненно необходимы для процессов дыхания, питания, избавления от продуктов жизнедеятельности, размножения — и всех прочих функций, характерных для живых существ.

Белки — настолько важная вещь, что в XX веке ученые именно через них давали определение гену. Ген описывали как участок ДНК, кодирующий тот или иной белок.

Возьмем самого знаменитого драматурга всех времен и народов — Шекспира. На волну его текстов не всем легко настроиться, потому что с шекспировских времен английский язык успел довольно сильно измениться. Но все равно мы всегда твердо уверены: Бард писал лишь те слова, которые хотел вложить в уста актеров.

Иными словами, Шекспир не писал чего-то такого:
vjeqriugfrhbvruewhqoerahcxnqowhvgbutyunyhewq
icxhja~~f~~vurytnpemxoqpietjhnuvrwwwebcxewmoipzo
wqmroseuiednrcvtycuxmqpzjmoimx~~dc~~nibyrwv~~te~~b
anyhcuxqimokzqoxkmdcifwrvjhentbubygdecftywer
ftxunihzxqwemi~~u~~qwjipodq~~e~~otherpowh~~dy~~mr~~x~~name
hnfeicvbrgytrchguthhhhhhhg~~c~~wouldupaizmjdpq
smellmjz~~u~~fern~~n~~vgbyunasechuxhrtgcnionytuiongdjsi
oniod~~ef~~nionihyhoniosdreniokikiniourvjcxoiqweopar
qsweetwxmocviknoitrbiobeierrrrrruorytnihgfiwosw
akxdcjdrfuh~~r~~qplwjkdhvmogm~~r~~fbvhncdjiwemxsklowe

Нет. В своих знаменитых строках он написал лишь подчеркнутые здесь слова:

vjeqriugfrhbvruewhqoerahcxnqowhvgbutyunyhewq
icxhja~~f~~vurytnpemxoqpietjhnuvrwwwebcxewmoipzo
wqm~~r~~oseuiednrcvtycuxmqpzjmoimx~~dc~~nibyrwv~~te~~b
anyhcuxqimokzqoxkmdcifwrvjhentbubygdecftywer
ftxunihzxqwemi~~u~~qwjipodq~~e~~otherpowh~~dy~~mr~~x~~name
hnfeicvbrgytrchguthhhhhhhg~~c~~wouldupaizmjdpq
smellmjz~~u~~fern~~n~~vgbyunasechuxhrtgcnionytuiongdjsi
oniod~~ef~~nionihyhoniosdreniokikiniourvjcxoiqweopar
qsweetwxmocviknoitrbiobeierrrrrruorytnihgfiwosw
akxdcjdrfuh~~r~~qplwjkdhvmogm~~r~~fbvhncdjiwemxsklowe

То есть «A rose by any other name would smell as sweet»*.

Но наш ДНК-сценарий не покажется нам таким же благо-разумно-компактным, как шекспировская строка. Каждый участок, кодирующий белок, представляет собой, в сущности, целое море бессмысленной чепухи, где плавает одно-единственное осмысленное слово.

Много лет ученые никак не могли объяснить, почему такое количество нашей ДНК не кодирует никаких белков. Эти некодирующие участки пренебрежительно называли термином «мусорная ДНК». Однако со временем ученые стали приглядываться к мусорной ДНК все внимательнее, причем по целому ряду причин.

* Что значит имя? Роза пахнет розой, / Хоть розой назови ее, хоть нет. («Ромео и Джульетта», акт II, сцена 2. Перев. Б. Пастернака.)

Пожалуй, наиболее фундаментальная из них — огромная доля мусорной ДНК в наших клетках. В 2001 году специалисты наконец завершили расшифровку человеческого генома (так называемое секвенирование). Какое же открытие стало для них едва ли не самым сильным потрясением? То, что более 98% ДНК в человеческой клетке относится именно к категории мусорной. Иными словами, эти 98% не кодируют никаких белков! Аналогия с шекспировскими произведениями, которую мы привели выше, на самом-то деле получилась даже упрощенная. По генетическим меркам отношение объема «чепухи» к объему осмысленного текста в человеческом геноме примерно в 4 раза выше, чем в нашем примере: больше 50 букв всякого сора на одну букву осмысленных слов.

Можно предложить и другие сравнения. Представьте, что мы с вами посещаем автомобильный завод, где выпускают, скажем, что-нибудь ужасно сложное вроде «феррари». Мы очень удивимся, если увидим, что на каждых 2 рабочих, которые честно собирают сверкающий красный спорткар, приходится 98 бездельников, которые сидят сложа руки. Это было бы нелепо и смешно. Почему же так происходит в нашем геноме? Разумно ли такое положение вещей? Ну да, именно несовершенства живых существ зачастую служат самыми убедительными доказательствами того, что эти самые существа произошли от какого-то общего предка (пример такого «несовершенства» — аппендикс, который человеку вроде бы не очень-то и нужен). Но не заходим ли мы слишком далеко в наших рассуждениях о подобных «лишних» компонентах организма?

Вот куда более правдоподобный сценарий. На каждых 2 рабочих, собирающих автомобили, приходится 98 сотрудников, делающих все остальное. Благодаря этому идет работа и развивается бизнес. На заводе ведь занимаются не только сборкой машин как таковой. Кто-то должен изыскивать финансирование, вести бухгалтерию, рекламировать товар, следить за выплатой пенсий бывшим сотрудникам, чистить туалеты, продавать произведенные машины и тому подобное. Вероятно, это более удачная модель, описывающая роль «мусора» в нашем геноме. Можно относиться к белкам как к своего рода конечным продуктам, необходимым нам для жизни, но без «мусора» их никогда бы не произвели как полагается. Без «мусора» само их производство

не удалось бы как следует скоординировать. Два человека могут соорудить машину, но они не сумеют поддерживать на плаву целую компанию, которая такими машинами торгует, и уж тем более — превратить ее в успешную, процветающую фирму. С другой стороны, нет никакого смысла держать 98 сотрудников для подметания полов и дежурства в салонах продаж, если продавать нечего. Вся организация работает лишь тогда, когда все ее компоненты находятся на своем месте и занимаются своим делом. Точно так же и с нашим геномом.

Секвенирование человеческого генома принесло и еще одно потрясение. Выяснилось, что бесчисленные тонкости человеческой анатомии, физиологии, разума и поведения нельзя объяснить при помощи классической модели, описывающей гены. Если говорить лишь о количестве генов, кодирующих белки, то у человека их примерно столько же (около 20 тысяч), сколько и у какого-нибудь примитивного микроскопического червя. Более того, большинство генов червей имеют прямой генетический эквивалент в геноме человека.

По мере того, как ученые все глубже анализировали, что же отличает человека от других организмов на уровне ДНК, становилось очевиднее, что сами по себе гены тут — не объяснение. И вообще оказалось, что с ростом усложненности организма растет лишь один из генетических параметров — количество участков мусорной ДНК. Иными словами, чем сложнее устроен организм, тем больше в нем процент мусорной ДНК. Лишь сейчас ученые стали по-настоящему исследовать противоречивую идею, согласно которой именно в мусорной ДНК таится ключ к эволюционной сложности и многообразию.

Но если мусорная ДНК так важна, что же она делает? Какова ее роль в клетке, раз уж она не кодирует белки? Сегодня ясно, что мусорная ДНК обладает целым рядом различных функций. Ничего удивительного, ее ведь так много.

Какая-то ее часть образует особые структуры в хромосомах, куда упакована наша с вами ДНК. Этот «мусор» помогает ей не расплетаться (расплетаясь, она может получить повреждения). По мере нашего старения «мусорные» области уменьшаются в размерах и наконец переходят за критический минимум. После этого наш генетический материал становится подверженным всякого рода перестройкам и перегруппировкам, которые

могут привести к катастрофическим результатам — к клеточной смерти или раковым процессам.

Другие структурные области мусорной ДНК действуют как своего рода якоря, когда хромосомы в процессе клеточного деления поровну распределяются между различными дочерними клетками. («Дочерняя клетка» — любая клетка, возникающая при делении материнской клетки. Заметьте, это не означает, что материнская или дочерняя клетка — женские.) Есть области, которые служат своего рода изоляторами (они называются инсуляторами): они ограничивают экспрессию генов определенными областями хромосом.

Однако значительная часть нашей мусорной ДНК — не просто какие-то структурные области. Она не кодирует белки, зато кодирует молекулы другого типа — РНК. Обширный класс подобных элементов мусорной ДНК образует в клетке своеобразные фабрики, тем самым помогая вырабатывать белки. А другие разновидности молекул РНК доставляют на эти фабрики сырье для производства белка.

Есть и иные участки мусорной ДНК — генетические помехи, ведущие свое происхождение от геномов вирусов и других микроорганизмов, когда-то встроившихся в человеческие хромосомы. Это своего рода генетические «спящие агенты». Такие остатки давно умерших организмов несут в себе потенциальную угрозу клетке, человеку, а иногда и целой популяции людей. Клетки млекопитающих в ходе эволюции выработали многочисленные механизмы для того, чтобы «затыкать рот» подобным вирусным компонентам, но эти защитные системы могут иногда отказывать или ломаться. Когда такое происходит, последствия могут быть самыми разными. От безобидных (вроде изменения цвета шерсти у определенной генетической линии подопытных мышей) до куда более опасных (например, возникновения рака).

Среди важных функций мусорной ДНК, которые в полной мере осознали только в последние годы, — регуляция экспрессии генов. Иногда это может оказывать весьма сильное и весьма заметное воздействие на человека. Один из фрагментов мусорной ДНК абсолютно необходим для того, чтобы у самок животных происходила нормальная экспрессия генов. Проявления его действия можно увидеть в целом ряде ситуаций. Простенький пример — генетическая регуляция окраски и узоров пестрых кошек. Однако тот же механизм позволяет объяснить, почему

у идентичных близнецов женского пола могут неодинаково проявляться симптомы одного и того же наследственного заболевания. Иногда кто-то из таких близнецов страдает острой формой недуга, угрожающего жизни, тогда как другой близнец совершенно здоров.

Тысячи и тысячи участков мусорной ДНК подозреваются в том, что они регулируют биологические сети экспрессии генов. В этом смысле они напоминают указания режиссера, ставящего спектакль. Впрочем, в данном случае указания чрезвычайно сложны и запутанны. Никакая актерская труппа с ними не справилась бы. Забудьте все эти примитивные ремарки типа «Выбегает, преследуемый медведем». Скорее уж они напоминают что-нибудь вроде: «Если вы ставите „Гамлета“ в Ванкувере и „Бурю“ в Перте, в такой-то строке „Макбета“ ударение должно падать на четвертый слог. Если только при этом любительская труппа не ставит „Ричарда III“ в Момбасе, а в Кито не идет дождь».

Ученые сейчас только начинают распутывать тонкие взаимосвязи гигантских сетей мусорной ДНК. Правда, системы, при помощи которых мы пытаемся изучать ее функции, пока еще относительно неразвиты. Поэтому исследователям иногда не так-то просто проверять свои гипотезы экспериментально. И вообще мы занимаемся всем этим сравнительно недавно. Впрочем, порой нужно уметь вовремя отойти от лабораторного стола и от всех этих умных машин, выдающих несметное количество данных. По сути, эксперименты и без того окружают нас на каждом шагу, ведь у природы и эволюции было несколько миллиардов лет на то, чтобы перепробовать всевозможные виды изменений. Даже краткий по геологическим меркам момент, знаменующий появление и распространение нашего собственного вида, предоставил природе время, позволяющее осуществить куда большее количество разнообразных опытов, чем мы, ученые, могли бы мечтать провести. Поэтому на протяжении всей книги мы будем исследовать темноту непознанного при свете факела человеческой генетики.

Как освещать эту темную материю нашего генома? С чего начать? Тут есть много вариантов. Давайте оттолкнемся от одного странного, но неопровержимого факта. Дело в том, что причина некоторых генетических заболеваний — мутации мусорной ДНК. Вероятно, это самая подходящая отправная точка для нашего путешествия в геномную вселенную.

Глава 1

Темная материя, или Отличная материя для размышлений

Иногда жизнь кажется ужасно жестокой. На одну семью порой сваливается целая куча несчастий. Вот, например, родился мальчик, назовем его Дэниэл. Уже при рождении он какой-то хлипкий, к тому же бедняга не способен дышать без посторонней помощи. Благодаря интенсивной терапии Дэниэл выжил, тонус мышц у него улучшился, так что он научился дышать самостоятельно и худо-бедно передвигаться. Но по мере взросления выяснилось, что у него проблемы с обучением, которые будут всю жизнь ему мешать.

Сара, его мать, очень любит мальчика и постоянно о нем заботится. Но вот ей уже 35, и делать это все труднее, потому что у нее появились какие-то странные симптомы. Мышцы у нее порой деревенеют, да до такой степени, что иногда она берет что-то, а разжать пальцы очень трудно. Ей приходится уйти с работы. (Сара — реставратор керамики. Дело это, требующее высокой квалификации, отнимало у Сары по нескольку часов в сутки.) Кроме того, ее мышцы начинают заметно уменьшаться в размерах. Все-таки ей как-то удается справиться с неприятностями. Но в возрасте всего-навсего 42 лет Сара внезапно умирает от сердечной аритмии — катастрофического разрыва в цепи электрических сигналов, заставляющих сердце постоянно биться в нужном ритме.

Заботы о Дэниэле падают на Джанет, мать Сары. Для бабушки мальчика это непросто, и не только из-за проблем внука и душевных страданий, вызванных безвременной смертью дочери. Дело в том, что уже в свои 50 с небольшим Джанет заработала катаракту на обоих глазах, и зрение у нее, прямо скажем, не блестящее.

Может показаться, что семейству просто не повезло: его поразило сочетание не связанных друг с другом недугов. Однако специалисты отметили тут кое-что необычное. Выяснилось, что такой характер болезней — катаракта у старшего члена семьи, одеревенение мышц и сердечные дефекты у дочери, а у внуков вялые мышцы и трудности в обучении, — встречается во многих семьях. Эти семьи живут по всему миру, и их не связывает родство.

Ученые поняли: речь идет о каком-то генетическом заболевании. Они назвали его миотонической дистрофией («миотонической», то есть имеющей отношение к тонусу мышц; «дистрофией», поскольку происходит их истощение). Этот недуг проявляется в каждом поколении той семьи, которую он поражает. Если у кого-то из родителей есть это заболевание, для ребенка вероятность заболеть — в среднем одна вторая. Риску в равной степени подвергаются женщины и мужчины. И те, и другие могут передать этот недуг по наследству — своим детям¹.

Эти наследуемые характеристики весьма типичны для болезней, причина которых — мутации одного гена. Мутация — это изменение в нормальной ДНК-последовательности. Обычно наши клетки наследуют по две копии каждого гена: одну от матери, одну — от отца. Характер наследования при миотонической дистрофии, когда заболевание проявляется в каждом поколении, называется доминантным. При доминантных заболеваниях лишь одна из двух копий гена несет в себе мутацию. Это копия, унаследованная от родителя, пораженного данной болезнью. Мутировавший ген способен вызвать недуг, хотя в клетках содержится и нормальная копия. Мутантный ген как бы «доминирует» над нормальным.

Однако миотоническая дистрофия, как выяснилось, обладает характеристиками, существенно отличающимися от характеристик типичного доминантного заболевания. Начнем с того, что доминантные заболевания обычно не обостряются после передачи детям. Да и почему бы такое могло происходить? Ведь

ребенок, пораженный недугом, наследует от родителя то же заболевание, точно такую же мутацию. Кроме того, у страдающих миотонической дистрофией симптомы проявляются во все более раннем возрасте по мере того, как заболевание передается из поколения в поколение. Это также необычно.

Миотоническая дистрофия отличается от «обычной» картины наследственного заболевания еще и тем, что острая форма болезни (как раз та, что у Дэниэла) наблюдается лишь у детей, чья мать страдает этим недугом. Похоже, отцы никогда не передают детям по-настоящему острую форму заболевания.

В начале 1990-х годов несколько различных научных групп выяснили, какое генетическое изменение служит причиной миотонической дистрофии. Заболевание это необычное, и соответствующая мутация тоже весьма необычна. Ген миотонической дистрофии содержит небольшую ДНК-последовательность, которая повторяется множество раз². Эта небольшая последовательность состоит из 3 букв генетического алфавита, используемого ДНК (всего в этом алфавите, напомним, 4 буквы). В гене миотонической дистрофии повторяющаяся последовательность состоит из букв Ц, Т и Г (буква А здесь не задействована).

У тех, кто не страдает миотонической дистрофией, имелось бы от 5 до 30 копий такого ЦТГ-мотива, расположенных подряд, одна за другой. Дети наследуют от родителей число таких повторов. Но когда количество повторов увеличивается и превышает примерно 35, последовательность становится слегка неустойчивой, и число повторов может меняться при передаче ребенку по наследству. А когда число копий мотива достигает приблизительно 50, последовательность делается по-настоящему нестабильной. Когда такое происходит, родители могут передать своему отпрыску значительно большее число повторов, нежели то, которым обладают сами. Длина цепочки повторов растет, и симптомы заболевания становятся все более острыми и проявляются во все более раннем возрасте. Вот почему недуг усугубляется от поколения к поколению, как у семейства, с рассказа о котором мы начали главу. Кроме того, стало очевидным, что обычно лишь матери передают по наследству длинные цепочки повторов — те, которые приводят к появлению фенотипа с острой врожденной формой заболевания. (Такое увеличение числа повторов называется экспансией.)

Этот неуклонный рост числа повторов фрагмента ДНК — весьма необычный механизм мутации. Однако само выявление такого роста, вызывающего миотоническую дистрофию, позволило пролить свет на кое-что еще более необычное.

ВЯЗАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ДНК

До недавнего времени мутации в генетических последовательностях считались важным явлением не из-за самих изменений в ДНК, а из-за дальнейших последствий таких изменений. Это чем-то похоже на ошибку в узоре для вязания. Сама по себе ошибка ничего не значит, пока остается на бумаге. Она становится проблемой, лишь когда вы что-нибудь свяжете на основе этих ошибочных указаний и обнаружите, что в вашем свитере дыра или у вашего кардигана 3 рукава — из-за того, что в «код вязания» вкралась погрешность.

Ген (узор для вязания) в конечном счете кодирует белок (свитер). Белки — как раз те молекулы, которые, по общепринятому мнению, делают всю работу в клетках. Они выполняют невероятное количество функций. Взять хотя бы гемоглобин в красных кровяных тельцах: он разносит кислород по нашему телу. Или вот другой белок — инсулин: его вырабатывает поджелудочная железа, и он помогает мышечным клеткам усваивать глюкозу. Тысячи и тысячи белков выполняют функции, необходимые для поддержания жизни. Диапазон этих функций ошеломляет.

Белки конструируются из строительных блоков, именуемых аминокислотами. Мутации обычно изменяют последовательность этих аминокислот. Результаты зависят от того, какая мутация происходит и в какой именно области гена. Аномальный белок может выполнять в клетке не ту функцию, какую надо, или же вовсе утратить способность действовать.

Однако при миотонической дистрофии мутация не меняет аминокислотную последовательность. Мутировавший ген по-прежнему кодирует точно такой же белок. Ученые лишь с большим трудом разобрались, как эта мутация приводит к болезни, ведь с белком при этом ничего страшного не происходит.

Конечно, есть сильное искушение просто отнести мутацию, происходящую при миотонической дистрофии, к категории статистических выбросов, странных исключений, не возникающих

в большинстве биологических ситуаций. Тогда можно отложить этот случай в сторону и забыть о нем. Но случай этот — не единственный.

Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белл) — наиболее распространенная форма наследуемой неспособности к обучению (умственной отсталости). Ее симптомы обычно не проявляются у матерей, однако они передают заболевание сыновьям. Иными словами, матери несут в себе мутацию, однако она не затрагивает их самих. Как и в случае с миотонической дистрофией, эту болезнь вызывает увеличение количества повторов трехбуквенной последовательности. Здесь эта последовательность — ЦЦГ. Как и в случае с миотонической дистрофией, такое увеличение не меняет саму аминокислотную последовательность белка, кодируемого геном синдрома ломкой X-хромосомы.

Атаксия Фридрейха — форма прогрессирующей мышечной атрофии. Симптомы обычно появляются в позднем детском или раннем подростковом возрасте. В отличие от миотонической дистрофии, на родителях больного этот недуг обычно не сказывается. Однако и мать, и отец являются его носителями. Каждый родитель несет в себе одну нормальную и одну аномальную копию соответствующего гена. Но если дитя унаследует мутировавшую копию от матери и отца, у ребенка разовьется эта болезнь. Атаксию Фридрейха тоже вызывает увеличение числа повторов трехбуквенной последовательности, в данном случае — ГАА. Опять-таки, это не меняет аминокислотную последовательность белка, кодируемого мутировавшим геном³.

Эти три генетических заболевания, столь различные по историям болезни семьи, симптомам и характеру наследования недуга, позволили ученым прийти к четкому и определенному выводу: существуют мутации, способные вызывать болезни, не меняя аминокислотную последовательность белков.

НЕВОЗМОЖНЫЙ НЕДУГ

А более поразительное открытие сделали несколько лет спустя. Существует еще одно наследуемое дегенеративное заболевание, при котором мышцы лица, плеч и предплечий постепенно слабеют и атрофируются. Поэтому болезнь и назвали плече-лопаточно-лицевой мышечной дистрофией. (Обычно это название

сокращают до ПЛЛМД, что и неудивительно.) Как правило, симптомы становятся заметны лишь к тому времени, когда пациенту уже 20 с небольшим. Как и миотоническая дистрофия, это доминантное заболевание. Оно передается ребенку от страдающего этим недугом родителя⁴.

Ученые годами искали мутацию, которая служит причиной ПЛЛМД. В конце концов они выяснили, что и здесь дело в повторе одного элемента ДНК-последовательности. Однако этот элемент — не трехбуквенный фрагмент, как в случаях миотонической дистрофии, синдрома ломкой X-хромосомы или атаксии Фридрейха. Речь идет о фрагменте длиной более 3000 букв. Можно назвать его блоком. У тех, кто не страдает ПЛЛМД, число таких блоков, следующих один за другим, составляет от 11 до примерно 100. Но у пациентов с ПЛЛМД количество этих блоков меньше — максимум 10. Такого никто не ожидал. Но больше всего ученых поразило то, что они лишь с большим трудом сумели отыскать ген, расположенный близ участка мутации.

За последнее столетие генетические заболевания позволили нам совершить впечатляющие открытия в биологии. Далеко не всегда очевидно, сколько усилий нужно приложить, чтобы добыть те или иные знания в этой области. Чтобы выявить мутации, о которых мы только что говорили, зачастую требовалось больше 10 лет труда значительного количества специалистов. Тут многое зависело от того, сумеют ли ученые получить доступ в семьи, которые согласятся дать образцы крови и откроют свою семейную медицинскую историю.

Такого рода анализ долгое время был очень затруднителен во многом из-за того, что ученые при этом обычно искали очень маленькое изменение на очень обширном пространстве: это как искать один определенный желудь в лесу. Процесс значительно упростился с 2001 года, когда был расшифрован геном человека. Геном человека — вся последовательность нуклеотидных оснований ДНК, содержащейся в наших клетках.

Благодаря проекту «Геном человека» мы знаем, как гены располагаются друг относительно друга, а кроме того, теперь нам известны их нуклеотидные последовательности. Не забудем и о колоссальном прогрессе в технологиях, которые применяются для секвенирования (расшифровки) ДНК. Все это позволило

быстрее и дешевле отыскивать мутации, которые служат причиной даже самых редких генетических заболеваний.

Однако полная расшифровка генома человека позволила не только с относительной легкостью выявлять мутации, вызывающие болезни, — она коренным образом меняет представления о многих основополагающих идеях, долгие годы господствовавших в биологии.

Исследуя работу наших клеток, почти каждый ученый последних шести десятилетий обращал особое внимание на функции и воздействие белков. Однако как только удалось секвенировать человеческий геном, специалисты оказались перед дилеммой, которая их немало озадачила. Если белки играют такую важную роль решительно во всех жизненных процессах, почему же тогда лишь около 2% нашей ДНК предназначено для кодирования аминокислот, этих кирпичиков для строительства белков? Чем, скажите на милость, занимаются остальные 98% ?

Глава 2

Когда темная материя становится совсем темной

Ученых поразило, что такая огромная доля генома не кодирует никаких белков. Однако больше всего их удивило не само это явление, а его размах. Специалисты уже много лет знали о существовании участков ДНК, не кодирующих белки. Собственно, это стало одним из первых больших сюрпризов после открытия структуры ДНК. Однако тогда вряд ли кто-нибудь представлял, какими важными окажутся эти области ДНК, и вряд ли кто-нибудь ожидал, что они помогут объяснить причины некоторых генетических заболеваний.

Сейчас не помешает чуть подробнее взглянуть на строительные блоки нашего генома. Напомним, ДНК — своего рода алфавит, к тому же весьма простой. В нем всего четыре буквы — А, Г, Т и Ц (аденин, гуанин, тимин и цитозин). Их называют нуклеотидными основаниями. Этот простенький алфавит несет в себе невероятное количество информации. Человек наследует 3 миллиарда оснований, составляющих наш генетический код, от матери, и аналогичный набор оснований от отца. Представьте себе ДНК как веревочную лестницу, где каждая ступенька — нуклеотидное основание, причем между соседними ступеньками 25 сантиметров. Такая лестница протянулась бы на 75 миллионов километров, то есть приблизительно от Земли до Марса (впрочем, тут многое зависит от того, где эти планеты будут располагаться

на своих орбитах в тот момент, когда мы протянем эту воображаемую лестницу).

Еще одно сравнение. Полный корпус произведений Шекспира содержит в себе, по уверениям специалистов, 3 миллиона 695 тысяч 990 букв¹. Представим себе, что все это собрали в один толстенный том. Мы наследуем от матери текст объемом чуть больше 811 таких книг. И столько же — от отца. Это, прямо скажем, немалый объем информации.

Если продолжать аналогию с алфавитом, можно заметить, что алфавит ДНК кодирует лишь трехбуквенные слова. Каждое такое слово соответствует определенной аминокислоте — строительному блоку, из которых конструируются белки. Ген можно представить себе как предложение из таких трехбуквенных слов. Такая фраза кодирует последовательность аминокислот, из которых слагается тот или иной белок. (См. рис. 2.1.)

АОВЦАРОДИЛАДВУХ ← Ген



ЯГНЯТ ← Белок

Рис. 2.1. Связь между геном и белком. Каждая трехбуквенная последовательность в гене кодирует один строительный блок соответствующего белка.

В каждой клетке обычно содержится по две копии каждого гена. Одну копию мы наследуем от матери, одну — от отца. Но хотя в клетке лишь две копии каждого гена, она способна создавать тысячи и тысячи белковых молекул, кодируемых тем или иным геном.

Как клетке это удается? В процесс экспрессии генов встроено два механизма амплификации (увеличения числа копий). Последовательность нуклеотидных оснований в ДНК не служит непосредственным шаблоном для создания белка. Клетка создает копии гена. Эти копии очень похожи на исходный ген ДНК, однако не идентичны ему. Они слегка отличаются от него по химическому составу. Их называют РНК (рибонуклеиновая кислота, тогда как ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота). Еще одно отличие: у РНК вместо основания Т (тимин) — основание

У (урацил). ДНК состоит из двух нитей, соединенных парами оснований. Чем-то это похоже на железнодорожные пути. Рельсы удерживаются вместе благодаря тому, что нуклеотидное основание одного рельса связывается с основанием другого, как если бы основания пожимали друг другу руки. Такие рукопожатия подчиняются определенным правилам. Т пожимает руку только А, а Ц — лишь Г. Благодаря этому распределению связей ученые часто описывают ДНК как совокупность нуклеотидных пар. РНК — однонитевая молекула («монорельс»)*. Главные отличия между ДНК и РНК показаны на рис. 2.2. Клетка способна быстро сделать тысячи РНК-копий гена ДНК, и это — первая амплификационная стадия экспрессии гена.

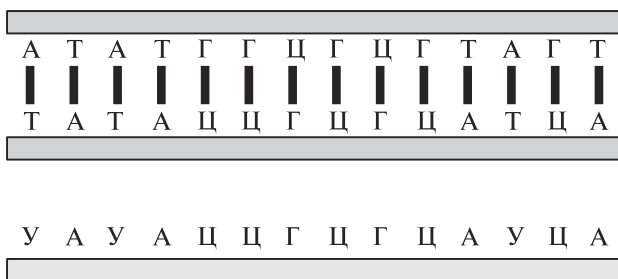


Рис. 2.2. *Вверху:* грубая схема ДНК (молекулы, состоящей из двух нитей). Основания (А, Г, Т и Ц) удерживают две нити вместе, попарно соединяясь. При этом А всегда соединяется только с Т, а Г всегда соединяется только с Ц. *Внизу:* грубая схема РНК (однонитевой молекулы). Ее «хребет» по химическому составу чуть отличается от ДНК (поэтому полоска закрашена другим цветом). Вместо основания Т у РНК — основание У.

РНК-копии гена уносятся от ДНК в другую часть клетки — цитоплазму. В этой клеточной области молекулы РНК действуют как своего рода шаблоны (матрицы) для аминокислот, которые образуют белок. Каждая молекула РНК может много раз выступать в роли такого шаблона, что и представляет собой вторую стадию амплификации при экспрессии гена. (См. рис. 2.3.)

Можно прибегнуть к аналогии с узором для вязания, которую мы уже использовали в первой главе. Ген ДНК — исходный

* Встречаются и двунитевые РНК. Это особый класс, речь о котором пойдет в главе 18. (Прим. перев.)

узор на листе бумаги. Этот узор можно много раз ксерокопировать (сравните с производством РНК). Полученные копии можно послать множеству вязальщиц, каждая из которых может много раз воспроизвести один и тот же узор (сравните с синтезом белка). Простая, но эффективная модель. Такая молекула РНК действует как своего рода посланец. Она несет информацию о генетической последовательности от ДНК к «сборочному цеху», где синтезируются белки. Поэтому она и называется информационной РНК (другое название — матричная РНК).

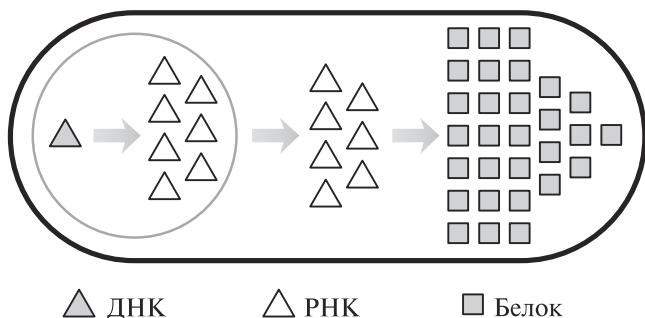


Рис. 2.3. Единичная копия гена ДНК в ядре клетки используется как шаблон для создания множества копий молекулы информационной РНК. Эти молекулы РНК выводятся за пределы ядра. Затем каждая может играть роль инструкции для производства белка. Каждая молекула информационной РНК способна создавать множество копий одного и того же белка. Таким образом, при создании белка на основе кода ДНК имеют место две стадии амплификации. Для простоты картины здесь показана лишь одна копия данного гена, хотя обычно в клетке их две — по одной от каждого из родителей.

ОТСЕКАЯ БЕССМЫСЛИЦУ

Вам может показаться, что все это — довольно простые процессы. Однако некоторое время назад ученые обнаружили, что здесь есть некая странность. Большинство генов состоит из фрагментов, которые кодируют аминокислоты белков, и каких-то «лишних» кусков, которые ничего такого не кодируют. Эти куски — словно бессмыслица, вклинившаяся в строй понятных слов. Фрагменты бессмысленного генетического текста называли интронами.

Когда клетка производит РНК, она вначале копирует все ДНК-буквы гена, в том числе и те его куски, которые не кодируют никаких аминокислот. Но затем клетка удаляет эти некодирующие куски, так что в конечном счете получается информационная РНК, представляющая собой удобную инструкцию для синтеза нужного белка. Этот процесс называется сплайсингом («сращиванием»). Он упрощенно показан на рис. 2.4.

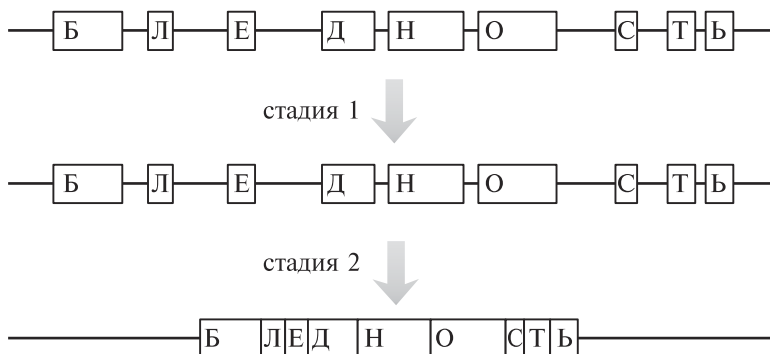


Рис. 2.4. Стадия 1: ДНК копируется в РНК. Стадия 2: РНК обрабатывается так, чтобы соединялись вместе лишь участки, кодирующие аминокислоты (обозначены прямоугольниками с буквами). Мешающие «мусорные» участки выбрасываются из зрелой молекулы информационной РНК.

Как показано на рис. 2.4, белок кодируется модульными блоками информации, что дает клетке массу возможностей по-разному обрабатывать РНК (такая обработка называется процессингом РНК). Клетка может по-разному соединять модули, полученные от молекулы информационной РНК, тем самым создавая целый ряд информационных молекул, кодирующих родственные друг другу, но не идентичные белки. Схематически это показано на рис. 2.5.

Куски бессмысленного текста между участками гена, кодирующими аминокислоты, вначале считали просто какой-то чепухой, ненужным хламом. Отсюда и возникло пренебрежительное название «мусорная ДНК». Такие фрагменты обычно отметали как незначачие. Как уже подчеркивалось, мы будем использовать термин «мусорная ДНК» для обозначения любых фрагментов ДНК, не кодирующих белки.

[. . .]

U N I V E R S U M

*О науке и ее творцах –
самое интересное и невероятное*

Знаете ли вы, что только 2% нашей ДНК содержит код, управляющий производством белков? Но для чего тогда нужны оставшиеся 98%? Многие годы ученые были уверены, что эти 98% – просто генетическая свалка, хлам. Только в последнее время стало ясно: у генетического «мусора» невероятно важные функции. К примеру, в «мусорной» ДНК таятся причины синдрома Дауна и многих других генетических болезней. Здесь спрятаны самые разные регуляторные механизмы и даже управление процессами старения. И более того: оказывается, именно величина мусорной части ДНК отличает человека от других обитателей нашей планеты. У нас этого «хлама» больше!



Несса Кэри, доктор вирусологии из Университета Эдинбурга, в своей увлекательной книге рассказывает о самых последних результатах ученых, пытающихся проникнуть в тайны «темной материи» нашего генома.