

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение. Эпоха РНК	7
----------------------------------	---

Часть первая

ПОИСК

Глава 1 Посланик	17
Глава 2 Сплеснение жизни	41
Глава 3 Всё сама	62
Глава 4 Как выглядит оборотень	89
Глава 5 База	115
Глава 6 Зарождение	135

Часть вторая

ЛЕЧЕНИЕ

Глава 7 Источник вечной молодости или смертельная ловушка?	159
Глава 8 Червь, загнанный в угол	188
Глава 9 Идеальные паразиты и небрежные копии	209
Глава 10 РНК против РНК	226
Глава 11 Бег с ножницами	255
Эпилог. Будущее РНК	289
Благодарности	299
Словарь терминов	303
Примечания	315
Предметно-именной указатель	345

Введение

ЭПОХА РНК

Часто говорят, что первая половина XX столетия была эпохой физики. Кривизна пространства-времени, поведение субатомных частиц, Большой взрыв и черные дыры, высвобождение атомной энергии, способной обеспечивать электричеством целые города или стирать их с лица земли. Все эти открытия произвели революцию в науке и изменили нашу повседневную жизнь. Можно сказать, что между 1905 г., когда Эйнштейн вывел формулу $E = mc^2$, и 1947-м, когда в лаборатории Белла был изобретен транзистор, в самой физике произошел Большой взрыв.

В начале второй половины XX в. биология начала вытеснять физику из области всеобщего научного внимания. Говоря «биология», я имею в виду исследования ДНК. Эти полвека начались в 1953 г. с выдающегося открытия, сделанного Джеймсом Уотсоном и Фрэнсисом Криком, описавшими двойную спираль ДНК, а завершились проектом «Геном человека» (1990–2003 гг.), в ходе которого была расшифрована наша ДНК и получен генетический план устройства человечества. Сегодня все знают о важности ДНК: известно, что она содержит нашу генетическую информацию, что с ее помощью можно проследить нашу родословную, выявлять наследственные заболевания и раскрывать преступления. Понятие «ДНК» обрело

более широкий смысл. Если я говорю вам, что нечто «заложено в моей ДНК», например любовь к горным походам или к тайской кухне, я имею в виду, что мне это свойственно, это часть моей сущности.

В эпоху ДНК широкая общественность в основном не обращала внимания на РНК. Конечно, в учебниках писали (и студенты учили), как с двойной спирали ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) образуется РНК-копия (молекула рибонуклеиновой кислоты) и как мРНК, или *матричная РНК**, используется в качестве матрицы для синтеза белков. Но РНК никогда не была в центре внимания. Подобно бэк-вокалистке, она всегда оставалась в тени примадонны.

Со временем представители научного сообщества узнали о других талантах РНК, которые ранее были неочевидны. РНК очень мала, ее размер всего лишь около одного нанометра. Если положить молекулы матричной РНК боком друг к другу, можно уместить 50 000 молекул в пределах толщины одного человеческого волоса. Однако оказалось, что малый размер РНК компенсируется ее универсальностью: складываясь в трехмерные формы, как оригами, она способна проделывать невероятные вещи, тогда как ее сестричка ДНК всегда играет лишь одну и ту же роль.

Действительно, у ДНК одна-единственная роль, хотя и ключевая для всего живого на Земле. ДНК хранит наследственную информацию. И всё. Это как иероглифы в гробнице египетской мумии, или бороздки на виниловой пластинке, или единички и нули, из которых состоят биты информации, содержащейся в компьютере. Задача ДНК — оставаться в ядре клетки и беречь информацию. А чтобы прочитать эту информацию и что-либо с ней сделать, требуются белки и РНК.

* Значение выделенных курсивом при первом упоминании ключевых понятий разъясняется в Словаре терминов на с. 303. — *Прим. ред.*

Итак, первое, что нужно понять про РНК, — то, что она замечательна своей многоликостью. Да, она может, так же как и ДНК, хранить информацию. Например, многие вирусы, вызывающие заболевания у человека, вообще не заморачиваются с ДНК, их вполне устраивает, что у них гены кодируются (или записаны в молекуле) РНК. Но хранение информации — это всего лишь одна из глав в инструкции по применению РНК. В отличие от ДНК, у РНК в живой клетке много активных ролей. Она может вести себя как *фермент*, разрезая и склеивая другие молекулы РНК, или собирать из *аминокислотных* кирпичиков *белки* — основной материал всех живых организмов. Она поддерживает активность стволовых клеток и предотвращает старение, достраивая ДНК на концах *хромосом*. Направляя систему редактирования генов *CRISPR*, она позволяет нам переписать программу организма. Многие ученые считают даже, что РНК хранит тайну появления жизни на нашей планете.

Теперь наконец РНК стала выходить из тени ДНК и раскрывать свой огромный потенциал. Начиная с 2000 г. за открытия, связанные с РНК, было присуждено 11 Нобелевских премий. За тот же период вчетверо выросло число ежегодных научных статей и патентов, связанных с исследованием РНК¹. В стадии разработки сейчас находится более 400 препаратов на основе РНК², и это не считая тех, что уже используются. В одном только 2022 году более 1 млрд долларов из фондов прямых инвестиций было вложено в биотехнологические стартапы, стремящиеся раздвинуть горизонты в изучении РНК³.

Хотя в прошлом ДНК, возможно, преобладала в биологических исследованиях, в будущем внимание, несомненно, окажется сосредоточено на РНК. XXI век уже стал эпохой РНК, и до конца столетия еще далеко.



Эта книга — путеводитель для образованных людей, показывающий, как РНК оказалась вирусной в прямом и переносном смысле этого слова, как ее изучение превратилась из сложной темы, интересной преимущественно биохимикам, в приоритетное направление, от которого зависит будущее науки и медицины.

Я выступаю в этой истории не как посторонний наблюдатель, а как активный участник. Будучи профессором химии и биохимии Колорадского университета в Боулдере, я изучал РНК на протяжении большей части моей карьеры. Я был свидетелем связанных с РНК открытий, которые заставили ученых в корне поменять представления о том, как зародилась жизнь на планете Земля, и удивительным образом прояснили ряд вопросов, относящихся к здоровью и болезням человека. Одни из этих открытий были собственноручно сделаны мною и моей исследовательской группой. Другие совершены моими близкими друзьями и коллегами, поэтому я вправе называть их по имени.

В совокупности эти касающиеся РНК открытия оказались одним из самых революционных научных достижений со времен описания двойной спирали ДНК. Однако на протяжении многих лет общество не было готово их оценить, потому что люди весьма смутно понимали, что такое РНК и почему она вызывает столь сильное волнение среди ученых. Мне такое отношение всегда казалось обидным, потому что за этим стоят захватывающие истории. Кроме того, граждане финансировали большинство исследований с помощью своих налогов, и они имеют право знать, как окупилась потраченные средства.

Неспокойной весной 2020 г. общество столкнулось с РНК, что называется, лицом к лицу весьма неожиданным образом. У меня, как и у многих других, работа была временно

приостановлена. Моя лаборатория закрылась, занятия были отменены. Но все вдруг заговорили о моей теме. Мир был охвачен хаосом, созданным SARS-CoV-2, РНК-вирусом, вызывающим заболевание COVID-19. Для борьбы с вирусом были с беспрецедентной скоростью разработаны *мРНК-вакцины*, и это ошеломляющее достижение оказалось возможным благодаря десятилетиям фундаментальных исследований в области РНК и тем самым открытиям, о которых большинство людей вообще ничего не слышало.

Естественно, общественность захотела узнать об этой молекуле, которая в наши трудные времена стала и причиной проблем, и потенциальным лекарством. Так я превратился из исследователя РНК в рассказчика о РНК. Я поставил себе задачу осветить тему РНК — сначала в процессе публичных выступлений, а теперь в виде книги, которую вы держите в руках.

Мой рассказ об этой молекуле состоит из двух частей. В первой РНК проявляет себя как великий катализатор жизни. Мы начнем с экспериментов 1950-х гг., когда выяснилось, что РНК управляет созданием белков, выполняющих большинство важных функций в живых организмах, от соединения клеток до переваривания пищи. Затем мы увидим, как РНК благодаря удивительному преобразованию, называемому *сплайсингом*, дает возможность нам, людям, гораздо лучше использовать информацию в нашей ДНК, чем это удастся, например, грибам, червям или мухам.

С этого момента история приобретает личный характер. Я расскажу, как моя команда обнаружила каталитические РНК, названные *рибозимами*. Существование этих веществ нарушало считавшийся незыблемым закон природы, гласящий, что ферменты должны быть белками. Наше открытие привело к получению мной в 1989 г. Нобелевской премии по химии и стало важным поворотным моментом в истории РНК. Теперь

в мире науки эту молекулу стали рассматривать не как пассивного посредника и актера с эпизодической ролью в химии жизни, а как звезду всего шоу. Следующей важной задачей было выявить те удивительные формы, которые принимает РНК, творя свои многочисленные чудеса (это захватило даже великого Джеймса Уотсона, после того как он успешно разгадал структуру ДНК). Затем я расскажу, как выяснили, что РНК стоит и за тайным могуществом *рибосом* — главных молекулярных машин нашей клетки, которые считывают информацию с матричной РНК и используют ее для создания белков, обеспечивающих столь многое в жизни. И, наконец, я покажу, что РНК позволяет решить проблему курицы и яйца и ответить на величайший вопрос науки: как примерно 4 млрд лет назад на Земле зародилась жизнь.

В первой части книги рассказывается, как РНК поддерживает жизнь, а во второй — как РНК может улучшить и продлить жизнь за пределы существующих в природе ограничений. Мы начнем с необычной истории о *теломеразе* — ферменте, работающем с участием РНК, который научил нас тому, что бессмертие и злокачественные образования в действительности две стороны одной медали. Затем мы узнаем, как крошечные РНК, коммутирующие выключение матричной РНК, могут быть использованы для борьбы с заболеваниями.

Однако РНК не только лечит нас — она может и убивать. В виде РНК хранится генетический материал множества самых смертоносных вирусов, начиная от полиомиелита и заканчивая упомянутым SARS-CoV-2. И хотя у этих вирусов РНК выступает в роли злодея, мРНК-вакцины демонстрируют, что РНК может и прийти на помощь, защищая нас не только от COVID-19, но и, вероятно, от рака и многих других заболеваний.

Наконец, бэк-вокалистка РНК берет реванш над примадонной, работая в системе CRISPR, позволяющей нам изменять саму ДНК. Технология CRISPR уже произвела революцию

в фундаментальных научных исследованиях и скоро начнет применяться в медицине и для замедления темпов изменения климата. Оказалось, что универсальность, позволяющая РНК обеспечивать столь много жизненно важных функций в природе, делает ее одновременно и прекрасным инструментом для биомедицинских инженеров, которые сейчас заставляют пересмотреть наши представления о жизни.



Поскольку героиня этой книги присутствует в каждом живом существе на планете и существует уже около 4 млрд лет, я никак не мог рассказать всю историю РНК без сокращений. Я оказался перед сложным выбором: о чем говорить, а что пропустить. Мне также пришлось упростить многие научные понятия, чтобы сделать их более доступными для читателей. Временами я описываю РНК как спагетти и сравниваю реакции сплайсинга РНК с копированием и вставкой слов в текстовом редакторе. Такое упрощение может вызвать раздражение у моих коллег, но, о чем мне часто напоминает моя жена (а она, как и я, биохимик), я пишу книгу не для них.

Предполагаю, что у моих друзей-ученых есть и еще одна причина для неудовольствия. В своем рассказе я стремился сконцентрировать внимание на самой РНК. Поэтому, хотя в моем повествовании упоминаются некоторые исследователи, наткнувшиеся на ключевые открытия или пошедшие по неверному пути, прежде чем им удалось докопаться до истины, я не претендую на полноту изложения. Для каждой научной темы, упомянутой в книге, я постарался указать в примечаниях имена причастных к этому исследователей⁴, при этом заранее прошу прощения за то, что, вероятно, многих не назвал. Одна из замечательных особенностей современной науки о РНК — в том, что в процессе совершения большинства открытий при-

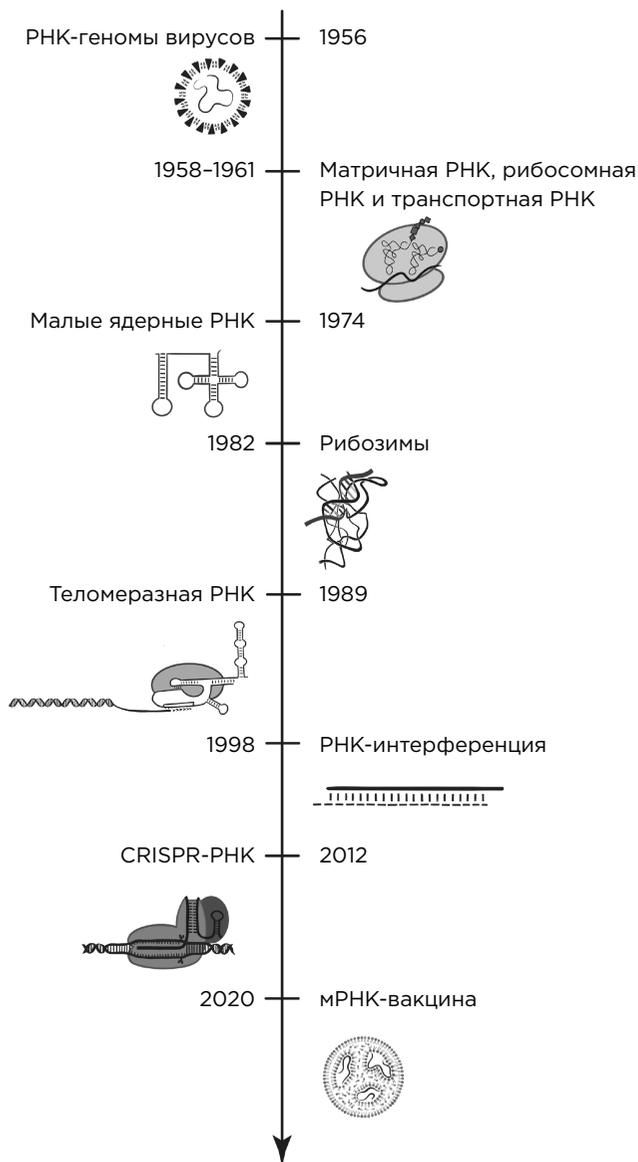
нимают участие многие люди, которые непрерывно передают пас друг другу, как в регби. И, так же как в регби, исследователи иногда образуют такую кучу-малу, и на какое-то время кажется, что мяч потерян. Это состязательная, беспорядочная, порой доставляющая боль игра, но в ней случаются моменты триумфа.

Часть первая



ПОИСК

Разнообразие видов РНК и ее функций



Глава 1

ПОСЛАННИК

Прежде чем заняться взломом генетического кода, Георгий Гамов успел решить множество других научных проблем. Он родился в 1904 г. в черноморском портовом городе Одессе и впервые задумался об устройстве Вселенной, когда ему было всего шесть лет, увидев с крыши дома, где жила его семья, комету Галлея. Сорок лет спустя Гамов стал ведущим в мире сторонником теории, согласно которой Вселенная началась с Большого взрыва¹. Одни коллеги Гамова по науке считали его гением — так, Нильс Бор называл его «еще одним Гейзенбергом»², сравнивая с основоположником квантовой механики и лауреатом Нобелевской премии. Другие же видели в нем чудака, «гигантского чертенка, который скачет от атомов и генов к космическим путешествиям»³, как характеризовал его Джеймс Уотсон.

Гамов выделялся почти двухметровым ростом и специфическим чувством юмора, которое он демонстрировал даже в серьезных научных кругах. Когда он опубликовал теорию о космическом происхождении химических элементов, которую разработал вместе со своим студентом Ральфом Альфе-

ром, то неожиданно добавил соавтором своего коллегу Ханса Бете только для того, чтобы перечень «Альфер, Бете, Гамов» соответствовал греческому алфавиту.

В 1933 г. Гамов бежал из Советского Союза, а через год приехал в США. Двадцать лет он был профессором физики в Университете Джорджа Вашингтона, но в конце концов перебрался в мой родной Колорадский университет в Боулдере. В его честь там названо самое высокое здание — Башня Гамова, в которой расположен физический факультет. И хотя Гамов приобрел немалый опыт в области ядерной физики и космологии, в начале 1950-х гг. он пришел к выводу, что самый волнующий научный вопрос, остающийся без ответа, не имеет никакого отношения к происхождению Вселенной и поведению субатомных частиц. Более того, он вообще не имеет отношения к физике.

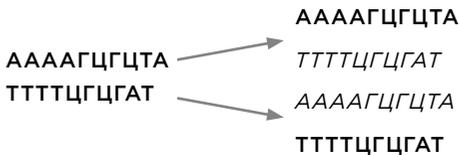
В июне 1953 г. Гамов прочитал в журнале *Nature* знаменитую статью Джима Уотсона и Фрэнсиса Крика, утверждавших, что структура ДНК представляет собой двойную спираль. Такая форма молекулы давала ключ к разгадке главной тайны: как наследственная информация удваивается, получая возможность передаваться из поколения в поколение? Каждая нить ДНК на всем своем протяжении состоит из четырех вариантов химических компонентов — нуклеотидов, которые содержат азотистые *основания*: аденин (А), тимин (Т), гауинин (Г) и цитозин (Ц)*, формирующих *комплементарные пары* с основаниями другой нити двойной спирали ДНК. Напротив А всегда находится Т, а напротив Г — Ц.

* Буквами А, Т, Г и Ц обозначают как сами основания, так и нуклеозиды. Нуклеозид — соединение азотистого основания и дезоксирибозы. Точные химические названия нуклеозидов — аденозин, тимидин, гуанозин и цитидин. И хотя биохимические различия оснований, нуклеозидов и нуклеотидов огромны, их информационное значение идентично. — *Здесь и далее примечания автора, если не указано иное.*



Две нити двойной спирали ДНК соединены с помощью пар оснований. Участок в середине показан развернутым, чтобы были видны пары А-Т и Г-Ц

Двойная спираль напоминает скрученную застежку-молнию. Если ее расстегнуть, то на каждой стороне будет вся информация, необходимая для воссоздания противоположной стороны, потому что обе стороны точно комплементарны друг другу. Уотсон и Крик предположили, что именно так и происходит удвоение наследственной информации.



Жирным шрифтом показаны материнские нити ДНК, а курсивом — новосинтезированные дочерние

В письме от 8 июля 1953 г. Гамов поздравил Уотсона и Крика с тем, что биология стала частью «точных наук»⁴. Он с ходу предложил сотрудничество между научными областями для решения следующего важного вопроса, который занимал всех: как именно информация, записанная в этих цепочках из А, Т, Г и Ц, считывается, чтобы создавать в итоге руку, сердце,

печень или мозг, а также гладкие и морщинистые горошины в саду монаха-августинца Грегора Менделя, первым предположившего, что подобные признаки передаются из поколения в поколение в виде неких отдельных единиц, которые сейчас мы называем генами? Гамов был убежден, что в его силах помочь Уотсону и Крику использовать физику и математику для расшифровки генетического кода.

Уотсон и Крик были польщены вниманием знаменитого физика, но, по воспоминаниям Уотсона, написанное от руки письмо Гамова «было настолько причудливым, что... [они] не поняли, насколько он серьезен»⁵. Но Гамов был очень серьезен. В следующие несколько месяцев он погрузился в расшифровку генетического кода. В то время он был консультантом Военно-морских сил США, поэтому обратился за помощью не только к химикам и физикам, но и к военным криптографам. Оказалось, однако, что для разгадки тайны ДНК нужна была ее дочерняя молекула — рибонуклеиновая кислота, или РНК.

ЗАГАДКА, СКРЫТАЯ В ГАЛСТУКЕ

В биологии словосочетание «расшифровать генетический код» означает «понять, как ДНК кодирует белки». Жизнь построена из белков, они главные «воротилы» во всех живых организмах нашей биосферы. У человека некоторые белки выполняют структурную функцию: из них состоят мышечные волокна, кожа и волосы. Некоторые белки работают как ферменты, расщепляя пищу, которую мы едим, на отдельные компоненты и потом используя их для постройки новых клеточных систем. Некоторые образуют отверстия в оболочке клетки, и через эти отверстия одни ионы или питательные вещества могут проникать внутрь клетки, а другие — выбра-

Конец ознакомительного фрагмента.

Приобрести книгу можно

в интернет-магазине

«Электронный универс»

e-Univers.ru