

1

Как устроено генетическое пространство

Вспомним школу

Все мы когда-то «проходили» биологию в школе, однако с тех пор многое изменилось: во-первых, кое-что забылось за давностью лет, а во-вторых, биологическая наука в целом и генетика в частности (раздел биологии, который изучает наследственность организмов и устройство материальных носителей наследственности, так называемых генов) переживают стремительный взлет. Сегодня уже невозможно говорить о современной биологии, не понимая, что значит наследование, зародышевый путь, генетическая мутация, генетические изменения, геномное редактирование. Как мы увидим далее, здесь не просто каждое слово, а каждая буква имеет свой смысл, — и начать нам придется «с азов», то есть вернуться назад, к школьной программе, чтобы освежить свои знания. Только сделаем мы это

немножко на другом уровне — соответствующем тому, что уже открыла и освоила современная наука в плане передачи наследственной информации, возможности ее контроля и изменения.

Два метра генетической информации

Мы помним, что тело (или, по-научному, сома — от др.-греч. *soma*) состоит из клеток. Клетка — это единица жизни, и именно она содержит информацию, которая передается по наследству. В клетке есть изолированное ядро, где находятся хромосомы. Те из нас, кто немного помнит школьный курс биологии, вероятно, представляют себе хромосомы в виде маленьких «червячков», которые находятся внутри «шарика». Конечно, это очень упрощенный образ, хотя в некоторый момент времени они действительно имеют такой вид. На самом деле хромосома состоит из двух компонентов: дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и белков.

Если мы извлечем ДНК (это полимерная молекула) из всех хромосом, содержащихся в одной человеческой клетке, — их там сорок шесть штук, или двадцать три пары, — и приставим все эти «кусочки» один к другому, чтобы они вытянулись в одну нить, то суммарная длина всех молекул ДНК в одной клетке человека составит примерно два метра при толщине всего в два нанометра! Но как же они помещаются в ядре, размеры которого обычно измеряются микронами? Природа решила сложную задачу по компактизации молекулы ДНК.

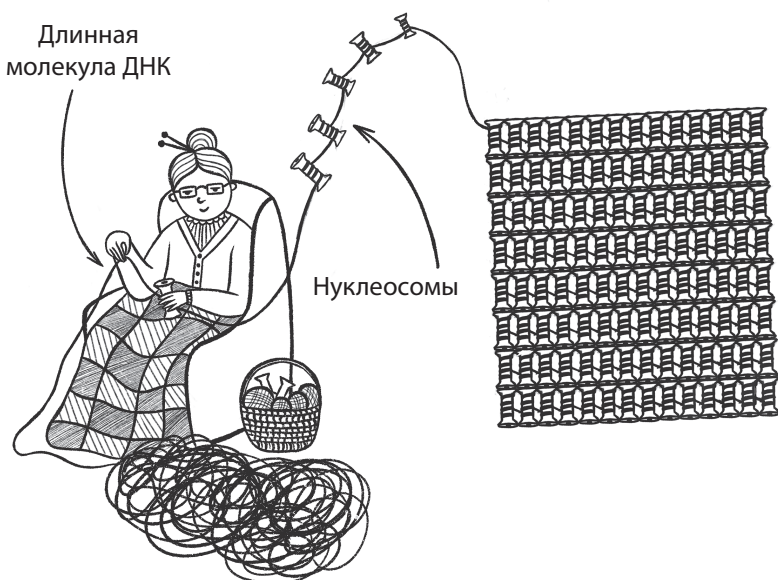


Рис. 1. В ходе компактизации ДНК ее объем уменьшается в семь тысяч раз

Как сделать компактной нитку? Ее можно наматывать на катушку. Основой для этого являются белки. Но если мы наматываем длинную молекулу ДНК на одну катушку, то добраться до того участка, который идет первым слоем, нам не удастся — будет доступен только наружный слой, и это усложнит считывание наследственной информации. Поэтому на самом деле ДНК наматывается на большое количество белков-основ, которые называются нуклеосомами и распределены по всей длине молекулы. А потом эта структура, которая

уже напоминает бусы, претерпевает еще несколько стадий компактизации, укладываясь в петли. Получается примерно так: сначала мы намотали молекулу ДНК на много белков-катушек, а затем свернули все это во что-то напоминающее моток альпинистской веревки. В результате получаются хромосомы, каждая из которых состоит из двух скрученных молекул ДНК (хроматид), соединенных центромерой. Именно в таком виде наследственная информация хранится в ядре клетки.

Жизнь в четырех буквах

Давайте разберемся, что же такое генетическая информация, как и на чем она записывается.

Мы уже сказали, что генетическую информацию во всех живых клетках содержит молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты — ДНК.

А записана эта информация, как выяснилось еще в середине прошлого века, всего лишь четырьмя «буквами» А, Т, Г, Ц (А, Т, G, C) — нуклеотидами. Каждому нуклеотиду присвоено название, соответствующее названию входящего в его состав уникального основания: аденин, тимин, гуанин, цитозин.

Нуклеотиды взаимодействуют между собой, образуя пары. Причем аденин взаимодействует исключительно с тимином, а гуанин — с цитозином.

В результате этого взаимодействия молекула ДНК представляет собой витую спираль, состоящую из двух нитей (или цепочек), на каждой из которых расположены различные комбинации четырех нуклеотидов. Причем их последовательности на обеих

нитях являются, как говорят в биологии, комплементарными, то есть взаимодополняющими (не путать с комплиментом). Это значит, что если у нас по одной нити ДНК в каком-то месте идет последовательность букв-нуклеотидов, скажем, А, Т, Г, Ц, то на второй нити их комбинация в этом же участке будет Т, А, Ц, Г, в соответствии с правилом взаимодействия. И напротив аденина в одной цепочке обязательно окажется тимин во второй цепочке.

Эти комплементарные пары оснований образуют между собой *водородные связи* — особый тип химических связей, которые удерживают обе витые ниточки ДНК соединенными вместе.

Прочность водородных связей невысока, и даже при сравнительно небольшом повышении температуры раствора, в котором находятся молекулы ДНК, эти связи могут нарушиться. Если мы, например, нагреем молекулу ДНК всего лишь до шестидесяти пяти градусов Цельсия — температуры, которую может выдержать даже наш палец, если его опустить в горячую воду, — то ДНК начинает «плавиться»: две ее нити расходятся...

Только не надо этого пугаться, ведь ДНК — молекула поистине замечательная! Когда мы начнем опускать температуру ниже той, при которой «расплавил» ДНК, и возвращать ее к нормальной для жизни температуре (у человека это около тридцати семи градусов, у собаки примерно сорок, у птиц существенно выше сорока градусов), произойдет нечто уникальное. Обе нити опять соединятся, комплементарные основания найдут друг друга, и ДНК снова станет такой же прочной структурой

из двух цепочек, при этом полностью сохранив всю свою информационную ценность как генетический текст. Это очень важный момент, и именно он является основой всем известной сегодня полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которой проводятся многочисленные диагностики.

Еще важнее для нашей темы, что две цепочки в молекуле ДНК могут разъединяться прямо в живой клетке под действием определенных ферментов¹, а потом опять соединяться, абсолютно точно находя друг друга. Вместо температуры реакцию «плавления» ДНК катализируют ферменты.

Спрашивается: зачем природе все эти сложности? Чтобы ответить на этот вопрос, надо понять, что вообще-то все мы, то есть живые существа, построены не из ДНК! Молекула ДНК является только носителем генетической информации, содержащейся в живой клетке, — подобно флешке, которая снаружи может выглядеть как угодно, а то, на чем реально записана информация, находится внутри нее. На самом деле во флеш-карте это всего лишь кусочек кремния — песчинка. Хотя любой генетический текст записывается всего четырьмя буквами — А, Т, Г, Ц, общее количество их сочетаний, присутствующих в каждой клетке человека, составляет гигантское число — 3×10^9 , или три гигабайта. А поскольку в клетке человека имеются два набора хромосом (двадцать три хромосомы

¹ Ферменты — это особые белки, ускоряющие определенные реакции в живых системах. — *Прим. ред.*

от мамы и двадцать три от папы), то каждая клетка содержит 6×10^9 букв генетического текста — шесть миллиардов!

Таким образом, общий объем памяти молекул ДНК в каждой клетке — шесть гигабайт, а объем уникальной информации, которая содержится в каждой молекуле ДНК, — три гигабайта. Мы пока изучили только их малую часть, которую назвали генами... ну и еще чуть-чуть (об этом разговор впереди). Гены составляют немногим более одного процента всей информации, записанной в ДНК; они кодируют белки — строительный материал, из которого построена каждая клетка и, соответственно, тела всех живых существ.

Транскрипция, трансляция, белок

Но как происходит кодирование? Каким образом ген, то есть чисто информационный фрагмент, находящийся в составе ДНК, может организовать производство белка?

Этот удивительный процесс описала так называемая *центральная догма молекулярной биологии*, сформулированная в 60-х годах XX века. Согласно ей, генетическая информация передается от нуклеиновых кислот к белку, но не в обратном направлении. А поскольку записана она в огромной молекуле ДНК, находящейся в ядре, которая сама производить белок не может, то посредником для передачи информации служит еще одна нуклеиновая кислота — РНК, или рибонуклеиновая кислота. Она работает как интерфейс между информацией, находящейся в ядре клетки, то есть

в ДНК, и цитоплазмой клетки, где и осуществляются все процессы жизнедеятельности. Можно провести аналогию с современной флеш-картой, в которой *USB* — это интерфейс для связи с компьютером. Химически РНК от ДНК отличается немного, примерно как глюкоза от сахарозы (два вида сахаров), — она гораздо меньше по размеру и представляет собой одну цепочку нуклеотидов. Рибонуклеиновая кислота копирует часть информации, записанной на ДНК, и, будучи комплементарной копией одной цепи ДНК, точно копирует фрагмент генетического текста. Специальный фермент распознает двухцепочечную ДНК, находит место, где начинается ген (этот район получил название *промотор*), другой фермент слегка расплетает две нити ДНК, и третий фермент синтезирует одноцепочечную копию гена. Такой процесс называется *транскрипцией*. С одного гена, то есть определенного генетического текста, транскрибируется много одинаковых молекул так называемой матричной РНК, которая затем выходит из ядра в цитоплазму клетки. И там, по этой молекуле РНК как по образцу, происходит синтез белка, состоящего из отдельных аминокислот. Биологи называют такой процесс *трансляцией* (переводом), но в его подробности мы углубляться не будем. Итак, в клетке присутствует ДНК от мамы и от папы, и на каждой из ее молекул имеется одна копия гена от мамы и одна копия гена от папы. С каждой молекулы ДНК синтезируется много копий РНК этих генов, а потом с них считывается информация и синтезируется еще больше молекул белка, из которого все строится.

Пожалуй, самой большой неожиданностью для ученых оказалось то, что ДНК с ее линейной структу-

рой (простая последовательность букв генетического текста) оказалась способной породить немыслимое разнообразие белков не только по аминокислотному составу, но и по форме молекулы. Поначалу в процессе синтеза белка аминокислоты выстраиваются в линейной последовательности, как нуклеотиды в ДНК. Но ниточка готового белка вовсе не намерена всегда оставаться линейной (первичная структура).

Более того, выяснилось, что даже один и тот же линейный белок («кирпичик» любой формы жизни) в немного различающихся условиях внутри клетки приобретает в конце концов совершенно разные формы, сперва закручиваясь в спираль или складываясь в гармошку с образованием вторичной структуры, затем скручиваясь еще больше, — возникает третичная структура. Иногда в одну молекулу соединяются несколько ниточек — полипептидных цепочек, формируя четвертичную структуру.

Почему так происходит? Потому что в клетке существуют отделы, в одном из которых реакция среды может быть кислой, в другом — щелочной, да еще с повышенным или пониженным содержанием различных солей. В разных средах один и тот же белок будет совершенно по-разному сворачиваться в клубочки или компактные шарики (глобулярные структуры, глобулы). И каждый раз эта структура может выполнять иную функцию. Кстати, с повышением температуры у белков тоже будут постепенно возникать нарушения глобулярной структуры. Они будут изменять, как говорят по-научному, *конформацию*, то есть внешний вид. А это неизбежно скажется на их функциях.

КАК КЛЮЧ В ЗАМОК

Какое значение может иметь конформация молекулы белка? Давайте схематично представим взаимодействие двух молекул как взаимодействие ключа с замочной скважиной. Если у нас два правильных белка, то есть один — ключ, а второй — замочная скважина, то они находятся в правильном функциональном состоянии. Ключик хорошо вставляется в замочную скважину и выполняет свою функцию открывания замка.

Но если у нас вдруг изменился хоть один белок, то ключ просто не подходит к замочной скважине, и молекула не выполнит ту функцию, для которой она предназначена. Поэтому в природе такая тонкая настройка всегда совершается при изменении температурных или химических условий как в случае ДНК, так и по отношению к любому белку.

Универсальный код

Чем, с точки зрения генетики, отличается человек от бактерии? Мы уже знаем, что генетический текст состоит всего из четырех букв, но в различных комбинациях (это могут быть АТГЦ..., ААТТ..., ГЦЦ... и любые