



Айзек Азимов

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

НАУЧНО-ПОПУЛЯРНАЯ БИБЛИОТЕКА



От теории эволюции
до расшифровки ДНК



Ц Е Н Т Р П О Л И Г Р А Ф

А. АЗИМОВ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

А. АЗИМОВ



Isaac Asimov

THE GENETIC
CODE

Айзек Азимов

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

От теории эволюции
до расшифровки ДНК



Москва
ЦЕНТРОЛИГРАФ
2006

ББК 28.04
А35

Охраняется Законом РФ об авторском праве.
Воспроизведение всей книги или любой ее части
воспрещается без письменного разрешения издателя.
Любые попытки нарушения закона
будут преследоваться в судебном порядке.

Оформление художника И.А. Озерова

Азимов Айзек
А35 Генетический код. От теории эволюции
до расшифровки ДНК / Пер. с англ.
Д.А. Лихачева. — М.: ЗАО Центрполи-
граф, 2006. — 202 с.

ISBN 5-9524-2230-6

Азимов рассказывает об открытии носителя наследствен-
ных характеристик всего живого — ДНК, подробно говорит
о сложных функциях клеток, хромосом, белков, объединяя
эти описания в захватывающий рассказ о революции в моле-
кулярной биологии. Книжки А. Азимова — это оригинальное
сочетание научной достоверности, яркой образности, мастер-
ского изложения.

ББК 28.04

© Перевод, ЗАО «Центр-
полиграф», 2006
© Художественное оформ-
ление, ЗАО «Центрполи-
граф», 2006

ISBN 5-9524-2230-6

ПРЕДИСЛОВИЕ ПЕРЕВОДЧИКА

В 1944 году было совершено научное открытие, равных которому по значимости с тех пор еще не делалось. Был установлен носитель наследственных характеристик всего живого, включая человека, — ДНК.

«Данная книга, — писал Азимов в 1962 году, — является попыткой рассказать о том, как было совершено само открытие, описать его значение в отдаленной и ближайшей перспективе и в конце концов спрогнозировать, какие результаты оно сможет принести в будущем — каким мне очень хотелось бы видеть 2004 год».

Сегодня мы можем сказать, что все направления, предсказанные автором, активно разрабатываются учеными и достигнуты уже такие успехи, о которых автор даже не решился помечтать вслух. Сейчас специалисты по всему миру клонируют животных, включая многих млекопитающих, проводят генетический скрининг эмбрионов на предмет наличия наследственных заболеваний, помещают пуповинную кровь новорожденных на хранение в специальные гемабанки для медицинского использования в будущем, поднимают на

ноги паралитиков и выращивают квадратные арбузы для удобства транспортировки.

Человек стоит на пороге безграничной власти над природой, в том числе и в первую очередь — своей собственной. В книге, которую вы держите в руках, Айзек Азимов описывает историю того открытия, которое предоставило нам эту власть, и сейчас остается только поражаться, насколько верными оказались предположения, выдвинутые гениальным ученым-просветителем почти полвека назад!

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

От теории эволюции
до расшифровки ДНК

Введение

ПРОРЫВ

Всем нам довелось стать современниками одного из самых важных научных открытий во всей истории человечества.

С самого конца XVIII столетия, когда зародилась химия в ее современном виде, и вплоть до последних лет умы биологов занимала загадка жизни — но подобраться к ней вплотную не удавалось. Некоторые уже готовы были разочарованно признать вопрос о жизни и ее механизмах принципиально неразрешимым, загадкой, которую уму человеческому постичь не дано никогда.

А потом наступило грандиозное десятилетие 1940-х гг. Весь мир содрогался от великой войны, а ученые — от творческой лихорадки. (Подобная связь между войной и всплеском творческой деятельности отмечается нередко, но мало кто считает это достаточным оправданием для существования войн.)

Биохимики уже научились использовать в своих опытах над живыми организмами радиоактивные атомы, внедряя их в более крупные соединения, которые затем вводили внутрь организма. Но только в 1940-х годах благодаря созданию атомных реакторов радиоактивные атомы стали широко до-

ступными, и с их помощью ученым удалось успешно раскрыть некоторые сложные цепочки биохимии организма.

Примерно в этот же период биохимии научились разделять сложные смеси при помощи всего лишь промокательной бумаги, нескольких общеизвестных растворителей и закрытого ящика. И в то же время к их услугам оказались страшно сложные инструменты — электронные микроскопы, увеличивающие объекты в сотни раз сильнее, чем микроскопы обычные, масс-спектрографы, в силах которых было отбирать атомы по одному, и т. д.

Но поистине революционным годом следует считать 1944-й, когда ученый по имени О.Т. Эйвери взялся вместе с двумя своими коллегами за изучение вещества, проявившего способность превращать бактерии одного штамма в бактерии другого. Этим веществом оказалась дезоксирибонуклеиновая кислота, широко известная теперь под аббревиатурой ДНК.

Для непосвященного это открытие может показаться малозначительным, но в действительности же оно полностью перевернуло несколько положений, которые на протяжении столетия принимались биологами и химиками как непреложная истина. В биологических науках было установлено новое направление приложения усилий и, соответственно, разработаны и новые методики исследований. Так родилась наука, известная ныне как «молекулярная биология».

Не прошло с тех пор еще и двадцати лет, как проблемы, которые казались когда-то неразрешимыми, обрели свое решение, а предположения, представлявшие фантастическими, стали общеизвестными фактами. Ученые бросились в гонку за достижениями, и большинство из них уже успели поставить свои рекорды.

Последствия описываемого полностью неопределимы; холодный и ясный взгляд современной науки сумел проникнуть глубже в суть вещей, чем когда-либо за всю свою историю в три с половиной века.

Сама наука, как таковая, в современном своем виде зародилась где-то на рубеже XVI и XVII веков, когда великий итальянский естествоиспытатель Галилео Галилей изложил в общедоступной форме принципы применения количественных методов к наблюдению природных явлений, осуществления точных измерений и построения обобщений, формулируемых в виде простых математических выражений.

Достижения Галилея лежат в области механики, изучения движения и вызывающих его сил. Впоследствии, ближе к концу XVII века, нового прогресса в этой сфере удалось достичь благодаря усилиям английского ученого Исаака Ньютона. Законы механики позволили описать движение небесных тел; сложные явления удалось понять, исходя из простых базовых допущений. Вслед за физикой знакомый нам вид начала принимать и астрономия.

А сама физика между тем продолжала активно развиваться в направлении, заданном когда-то Галилеем. В XIX веке удалось приручить электричество и магнетизм, и утвердились теории, удовлетворительным образом описывающие явления электромагнетизма.

С началом XX столетия физика достигла новых высот сложности и тонкости — на этот уровень ее подняли открытие радиоактивности, разработка квантовой теории и теории относительности.

А между тем в конце XVIII века французский химик Лавуазье применил метод количественных измерений и к химии, сделав ее тем самым полно-

правным членом клуба точных наук. XIX век стал периодом развития новых плодотворных теорий, оперировавших такими понятиями, как атомы и ионы. Делались грандиозные обобщения; были зафиксированы законы электролиза и составлена периодическая таблица элементов. Химики научились синтезировать вещества, не встречающиеся в природе, и в ряде случаев эти новые вещества оказались полезнее любых натуральных.

К концу XIX века грань между областями физики и химии стала размываться. Появились и начали бурно развиваться новые области знания, такие как физическая химия или химическая термодинамика. В XX веке с помощью квантовой теории удалось определить механизм объединения атомов в молекулы. Сегодня любое разграничение между физикой и химией является совершенно условным — в действительности обе эти науки являются единым целым.

Итак, человеческий разум одерживал грандиозные победы над неодушевленной вселенной, физические науки всячески развивались, а что же происходило тем временем с науками биологическими?

Конечно же пребывать в замершем состоянии они не могли — в области биологии тоже совершались великие открытия. Например, в XIX веке таких основополагающих открытий было сделано, как минимум, три.

В 1830-х годах немецкие биологи Шлейден и Шванн выдвинули клеточную теорию. С этой точки зрения все живое состоит из крошечных клеток, видимых только под микроскопом. Эти-то клетки и являются первичными единицами жизни.

В 1850-х годах английский натуралист Дарвин разработал теорию эволюции, которая позволила рассматривать как единое целое всю цепь живых

существ прошлого и настоящего. Эта теория лежит в основе всей современной биологии.

И наконец, в 1860-х годах французский химик Пастер выдвинул теорию бактериального происхождения болезней. Лишь это помогло врачам осознать, чем же они на самом деле занимаются, а медицине — перерасти состояние «упования на Господню волю». Именно с этого переломного момента началось принципиальное снижение смертности и увеличение продолжительности жизни.

Однако все эти революционные этапы развития биологических наук, сколь бы велико ни было их значение, по природе своей отличались от современных им прорывов в области физики и химии — это было описание качеств без применения точных измерений и сложной системы расчетов.

Такое неравноценное положение дел в различных областях науки стало поистине бедствием для многих серьезных исследователей дел человеческих. По мере того как познания человека об окружающей его вселенной росли и углублялись, росла и сосредоточенная в его руках мощь — от пороха до бризантных взрывчатых веществ и атомных бомб. Были открыты новые яды, как химической, так и биологической природы. Появился даже «луч смерти» — мы говорим о лазере, который конечно же является в первую очередь не оружием, а изобретением, чье будущее лежит в сфере передачи информации, промышленных технологий и даже медицины — и хорошо бы, нам удалось ограничиться этими мирными способами его применения.

Использовать свои знания для причинения страданий и несчастья человек умел всегда. По крайней мере, с тех пор, как овладел огнем и подобрал с земли первую дубинку. Однако за 40-е годы XX века впервые знание дало человеку силу, с помощью ко-

торой оказалось возможным истребить вообще весь род людской, а то и вообще все живое.

Наука смогла поставить эти знания на службу человеку, но сам человек меж тем остается за пределами понимания науки.

Что же мы можем сказать об «общественных науках»? Одни великие умы долго и тщательно изучали психологические мотивы, как нормальные, так и патологические. Другие — исследовали создаваемые человечеством общества и культуры. Однако ни психология, ни социология не продвинулись пока что ни на шаг дальше простых описаний. Ни одна из социальных наук, собственно, не представляет собой явления, которое искушенный в количественных измерениях химик, физик или физиолог мог бы уверенно назвать наукой, как таковой. Прилагая все усилия, социальные науки так и не могут пока что внятно объяснить, «почему Сэмми не останавливается»¹.

Так мы вплотную подходим к удивительному парадоксу: знаний человека достаточно, чтобы за один день уничтожить миллиард себе подобных, стоит лишь пожелать, но при этом причины такого желания все еще остаются для него самого непостижимыми.

«Познай себя!» — призывал Сократ две с половиной тысячи лет назад. Теперь, если человечество себя не познает, оно обречено.

На самом деле физические науки уже неоднократно то тут, то там вторгались на территорию биологии. В поле интересов физиков попали мышечные сокращения и электрический потенциал мозга, а химики упорно пытались воспроизвести химические реакции, проходящие в живом организме.

¹ Название популярной в 1940-х гг. XX в. книги про карьеру киномагната, автор — Бадд Шульберг. (*Примеч. пер.*)

Однако большая часть биологии продолжала оставаться недостижимой, и представителям точных наук приходилось довольствоваться работой на периферии — вплоть до того самого великого десятилетия 1940-х годов.

А в 1944 году главная загадка жизни — загадка роста, размножения, наследственности, развития первоначальной яйцеклетки и, возможно, работы самого мозга — попала под микроскоп физики.

Только тогда нога человека впервые вступила на дорогу поистине *научной* биологии, на дорогу, которой предстоит привести его к столь же глубокому и точному пониманию процессов мышления и жизни, какое уже имеется в отношении молекул и атомов.

Это будущее знание конечно же тоже может быть использовано во вред и привести к появлению новых источников ужаса — научное управление жизненными процессами способно послужить целям новой тирании. Но не исключено и другое: при правильном использовании эти знания должны привести к исцелению или, по крайней мере, к сдерживанию большинства болезней, истязующих плоть и дух человека. А главное, смертоносные силы природы окажутся в руках биологического вида, который познал себя и может себя контролировать, а значит — которому можно доверять решение вопросов жизни и смерти.

Вполне возможно, что уже слишком поздно, и безумие человеческое доведет нас всех до разрушения раньше, чем новое знание достигнет необходимого совершенства. Но мы же в состоянии, в конце концов, хоть попытаться!

Лишь одно-два поколения, быть может, отделяют нас от желанной цели, ведь современная наука развивается потрясающе быстрыми темпами.

Судите сами.

В 1820 году датский физик Эрстед заметил, что компасная стрелка отклоняется от своего обычного направления, если ее поднести к проволоке, по которой пропущен электрический ток. Это случайное наблюдение впервые позволило свести воедино феномены электричества и магнетизма.

Эрстед просто случайно отметил интересный факт, и вряд ли кто-нибудь в тот момент мог предугадать последствия подобной наблюдательности. Результатами же стало изобретение электрических генераторов и двигателей, телеграфной связи, и все это — в течение всего четверти века! А через 60 лет появилась лампа накаливания, и началась глобальная электрификация.

В 1883 году Томас Эдисон отметил, что если в лампу поместить рядом с нитью накаливания металлическую пластину, то ток будет протекать между нитью и пластиной через вакуум, причем только в одном направлении.

Сам Эдисон не оценил значения своего открытия, но зато это сделали другие. «Эффект Эдисона» нашел применение в том, что сейчас именуется радиолампами, и послужил толчком к возникновению электроники. За последующие 40 лет радио приобрело большое значение для человечества. А за 60 лет на смену радио уже пришло телевидение, а электроника получила еще одно, новое применение — в создании огромных компьютеров.

В 1896 году французский физик Беккерель обратил внимание, что фотопленка затуманивается от присутствия урановых соединений, даже будучи завернутой в черную бумагу. Создавалось впечатление, что уран испускает какие-то невидимые лучи, и это предположение открыло для науки целый мир, лежащий внутри атома.

Четверть века спустя после открытия Беккереля физики-атомщики уже расщепляли атомы, а еще

четверть века спустя открытая ими сила уже уничтожала города. Через 60 лет после первоначального открытия уже существовали атомные электростанции для мирных целей.

В 1903 году братья Райт впервые подняли в небо летательный аппарат тяжелее воздуха. По сути он представлял из себя большой воздушный змей с моторчиком, в воздух поднимался лишь на несколько секунд, пролетал пару метров и снова приземлялся. Однако 60 лет спустя преемниками того первого самолета были уже огромные лайнеры, переносящие через океаны и континенты по сотне с лишним пассажиров со сверхзвуковой скоростью.

В 1926 году Годдард запустил ракету — первую ракету на жидком топливе, горение которого происходило благодаря запасу жидкого же кислорода. Эта ракета поднялась на высоту 55 метров и развила скорость 100 км/ч.

Однако техника ракетостроения быстро прогрессировала, и 35 лет спустя уже были разработаны аппараты, способные вынести человека на околоземную орбиту, на высоту более 180 км (в перигее). Нет никакого сомнения в том, что еще через четверть века человек доберется и до Луны и установит там научные базы.

Итак, получается, что с момента научного открытия до периода расцвета практического его применения проходит, как правило, шестьдесят лет. В 1944 году было открыто вещество, названное учеными ДНК, а поскольку это событие однозначно можно назвать революцией в биологии, я уверен, что в 2004 году молекулярная биология достигнет таких высот, какие мы сейчас и представить не можем. Многие из нас будут к тому моменту еще живы и смогут все лицезреть своими глазами.

ми. К тому же, если нам суждено в мире дожить до 2004 года, это будет свидетельствовать о том, что сила знания смогла надежно защитить человека даже от самоуничтожения.

Данная книга является попыткой рассказать о том, как было совершено само открытие, описать его значение в отдаленной и ближайшей перспективе и в конце концов спрогнозировать, какие результаты оно сможет принести в будущем — каким мне очень хотелось бы видеть 2004 год.

Глава 1

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ХРОМОСОМЫ

ПРЕЖДЕ ЧЕМ НАЧНЕТСЯ НАУКА

Когда женщина становится матерью, она всегда знает об этом. Она знает, что ребенок — ее собственный, потому что выносила его в себе.

Вот отцовство — более трудноустановимый факт. Первобытные люди вообще далеко не сразу поняли, что мужчина имеет какое-то отношение к появлению детей. Однако в конце концов это было признано, и к моменту возникновения цивилизации в какой бы то ни было форме понятие отцовства уже прочно существовало.

С осознанием идеи отцовства и понятие семьи приобрело новый смысл. Рождение ребенка перестало быть необъяснимым событием, случающимся с женщиной, в результате чего мужчина, являющийся в данный момент ее супругом, приобретал неожиданную обузу. Кроме того, стало ясно, что ребенок является не только частью матери, но и частью отца, который тоже возрождается в ребенке во всей красе молодости.

Ребенок из лишней обузы превратился в символ бессмертия, в создание, которое после смерти отца продолжит жить и будет представлять собой

весь род. Дети являются звеньями продолжающейся цепи, чьи достоинства являются предметом гордости всех остальных членов группы, живых, покойных и тех, кому еще только предстоит родиться, и чей позор также в равной степени ложился на всех. (В Библии содержится множество упоминаний о трагедии бездетности, означающей смерть рода.)

Наряду с осознанием понятия отцовства неизбежно росло и осознание того факта, что черты лица, тела и характера передаются по наследству. Сын походит на отца внешне — и это стало уверенным показателем того, что муж матери действительно является отцом ребенка.

От наблюдения о внешней схожести между отцом и сыном недалеко и до более тонкого наблюдения о наследовании свойств характера — храбрости, темперамента, различных способностей. Если некий мужчина доказал свою способность править, то из этого следовал естественный вывод о том, что его сын должен автоматически унаследовать все свойства, которые привели его отца на трон. Поэтому принять порядок престолонаследия обществу было легко.

Именно это ощущение наследования личностных свойств, передачи душевных качеств от поколения к поколению, и породило такие феномены, как культ предков, кровная вражда, аристократия, кастовая система общества и даже расизм.

И сегодня это ощущение семейственности не потеряно. Многие племенные инстинкты первобытного человека отошли в прошлое, но мы до сих пор прекрасно понимаем, что значит «он из хорошей семьи», и до сих пор возлагаем на детей ответственность за грехи родителей, подспудно считая, что если из родителей ничего хорошего не вышло, то и из детей не выйдет.

В общем, представление о наследовании личностных черт является одним из самых древних, самых распространенных и твердо закрепленных представлений, свойственных человеческому роду. К тому же оно является одним из самых важных, если учесть силу его влияния на построение социальной структуры человечества.

И любая успешная попытка прояснить происхождение такого наследования, превратить его из предмета интуитивных догадок в предмет точного научного знания, заслуживает огромного интереса и представляет большую важность.

ГЕНЕТИКА

До 1860-х годов с наследственными механизмами никто толком не экспериментировал. Лишь в эти годы были сделаны первые точные наблюдения с записанными и тщательно проанализированными результатами. Автором этих экспериментов был монах-августинец по имени Грегор Мендель, увлеченно занимавшийся ботаникой в своем монастыре в Австрии. Он выращивал различные виды гороха, целенаправленно скрещивал их и отмечал, каким образом в потомстве наследовались различные свойства — цвет, внешний вид семян, длина стебля. Некоторые из простых заключений, выведенных из этих экспериментов, сейчас называют «законами Менделя», поскольку впоследствии оказалось, что правила эти распространяются не только на горох, но и на все живые существа, от фруктовых мушек до мышей и людей.

С применением этих законов к наследованию у людей был сделан вывод, что вклад обоих родителей, мужчины и женщины, в наследственность ребенка одинаков. В простейшем случае каждый ро-

дитель предлагает один вариант для каждого свойства ребенка. Варианты, предлагаемые родителями для одного и того же свойства, могут, таким образом, не совпадать. То есть, например, один родитель может предлагать голубой цвет глаз для ребенка, а другой — карий.

В итоге один из вариантов оказывается сильнее, предпочтительнее. Так, если от одного из родителей ребенку предлагается голубой цвет глаз, а от другого — карий, то ребенок будет кареглазым. Однако свойство голубоглазости останется при нем, и ребенок следующего поколения может оказаться голубоглазым, если вариант, предлагаемый от второго родителя, тоже будет содержать в себе это свойство.

В начале XX века носители «вариантов» наследственных свойств стали называться *генами*, от греческого слова «genos» — «происхождение», а наука о закономерностях передачи наследственной информации — *генетикой*.

Менделю посчастливилось выбрать для опытов горох — простой организм, удобный для изучения. Различные свойства, на изменение которых он обращал внимание, определялись каждое своей единой парой генов, что позволило ему получить полезные результаты. В более сложных организмах внешние проявления свойств являются, как правило, результатом совместного действия нескольких генов. Более того, свойства, диктуемые генами, сами могут в определенных пределах изменять свои проявления в зависимости от внешних условий. Тогда разобрать запутанные наследственные связи становится нелегко.

Особенно сложно обстоит дело с людьми. Некоторые свойства — например, группу крови — отследить легко. Множество же других, даже таких, казалось бы, простых, как цвет кожи, имеют сложные схемы передачи по наследству, пока до конца не

изученные. «Народная мудрость» зачастую предлагает ответы, которые кажутся вполне правдоподобными и которые ложатся в основу расистских теорий, толкающих людей на истребление друг друга. Ученые же не могут согласиться ни с простотой, ни с кровожадностью таких теорий.

Для того чтобы разобраться со сложными наследственными связями, недостаточно наблюдать за целым организмом и отмечать только те свойства, которые можно увидеть невооруженным взглядом. Это все равно что пытаться понять правила футбола, наблюдая за послематчевыми пенальти. Да, такой наблюдатель сделает ценный вывод, что цель игры — попадать мячом в ворота и что побеждает та команда, которой удалось это сделать большее количество раз, но, чтобы продвинуться в своем анализе дальше, придется все же посмотреть игру целиком.

ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

Во второй половине XIX века биологи смогли добраться и до «игры целиком». В этом им помогло появление микроскопов, с помощью которых удалось как следует изучить клетки — самые маленькие единицы всего живого на земле.

Каждая клетка представляет собой каплю жидкости (с очень сложным химическим составом), окруженную тонкой мембраной и имеющую некую сердцевину, именуемую ядром.

Клетка является единицей живой материи, и, хотя сам организм может состоять из миллиардов клеток, все свойства его являются видимым результатом деятельности той или иной клеточной группы, или комбинации групп. Цвет кожи человека зависит от активности определенных клеток кожи,

вырабатывающих коричневатого-черный пигмент, и чем выше способность этих клеток к выработке пигмента, тем темнее кожа человека. Если человек страдает диабетом, то причиной тому — неспособность по какой-то причине клеток поджелудочной железы вырабатывать определенные вещества.

Это перечисление можно продолжать бесконечно, и по мере продолжения мы не можем не прийти к предположению о том, что стоит нам понять, как передаются свойства клеток, так мы сразу же поймем и как передаются свойства целых организмов. Например, клетки кожи периодически делятся — на месте одной старой клетки появляются сразу две новые. И каждая из новых клеток равно способна производить пигмент — тот же, что и общая родительская. Как же им удастся сохранить эту способность?

Около 1880 года немецкий биолог Вальтер Флемминг взялся за тщательное изучение процесса деления клеток. Он обнаружил, что в ядре клетки содержится вещество, способное впитывать краситель красного цвета, после чего клетка становится хорошо заметной на бесцветном фоне. Это вещество получило название *хроматин*, от греческого «chroma» — «цвет».

В процессе деления клеток хроматин собирается в пары нитеобразных телец, получивших название *хромосомы*. Поскольку оказалось, что роль этих нитеобразных хромосом в делении клеток является ключевой, то сам процесс получил название *митоз*, от греческого «mitos» — «нить». В решающий момент, перед тем как разделиться всей клетке, пары хромосом распадаются. Из каждой пары одна хромосома отправляется на одну сторону делящейся клетки, а другая — на противоположную. По завершении деления в каждой из двух новых клеток оказывается одинаковое количество хромосом.

Из вышеизложенного может создаться впечатление, что в каждой из этих двух получившихся клеток содержится только половина хромосом изначальной клетки. Но это не так. Перед разделением клетки каждая из хромосом каким-то образом формирует собственную копию (этот процесс называется *репликацией*). И лишь по завершении такого размножения хромосом клетка разделяется. Соответственно в каждой из получившихся клеток наличествует полный набор хромосом, полностью идентичный изначальному, имевшемуся в родительской клетке. И каждая из новых клеток полностью готова подвергнуться впоследствии такому же процессу деления, в ходе которого опять повторится сначала удвоение, а потом разделение хромосом.

Когда стало ясно, что именно хромосомы так бережно сохраняются организмом в процессе клеточного деления и точно распределяются по новым клеткам, не могло не возникнуть предположения, что именно они каким-то образом управляют свойствами и функциями клетки. Причиной того, что производная клетка обладает всеми свойствами родительской, является наличие в ней либо первоначальных хромосом, либо их точных копий.

Но позволяет ли это с уверенностью заявить, что, будучи способными определять свойства конкретной клетки, эти же хромосомы определяют и свойства всего организма? Наверное, наилучшим аргументом в пользу положительного ответа будет тот факт, что все организмы, какими бы большими и сложными они ни становились с возрастом, начинают свою жизнь одной-единственной клеточкой.

Взять хотя бы человека — его жизнь начинается с оплодотворенной яйцеклетки, полученной в ходе слияния материнской яйцеклетки и отцовского сперматозоида. В организме человека, хоть мужчины, хоть женщины, нет ни одной клетки крупнее

яйцеклетки — она самая большая. Правда, невооруженным глазом ее разглядеть все равно можно с огромным трудом — диаметр ее всего 0,0013 мм.

Внутри этого крошечного пространства скрыты все факторы, представляющие собой вклад матери в наследственные свойства ребенка. Хотя, конечно, подавляющую часть яйцеклетки занимают не они, а питательные вещества — инертные и неживые сами по себе. И только ядро яйцеклетки, составляющее малую часть всей клетки, является действительно живым; именно в нем заключена генетическая информация.

На первый взгляд это кажется странным, но давайте рассмотрим вклад отца. В сперматозоиде питательных веществ, заслуживающих упоминания, нет вообще; когда он сливается с яйцеклеткой, именно ее запасам питания предстоит обеспечивать получающуюся в итоге оплодотворенную клетку. Поэтому сперматозоид гораздо меньше, чем яйцеклетка, — в целых 80 тысяч раз. Это самая маленькая клетка, которую способен породить организм человека.

Тем не менее в крошечном сперматозоиде полностью заключен весь отцовский вклад в наследственность ребенка. И этот вклад равен материнскому.

Наполнение сперматозоида состоит почти целиком из пакета хромосом — по одной хромосоме из каждой пары, имеющейся в клетках. Всего их двадцать три. В ядре яйцеклетки содержится тоже двадцать три хромосомы, по одной из каждой пары, присутствующей в клетках матери.

Формирование яйцеклеток и сперматозоидов является единственным известным нам примером деления хромосом по клеткам без предварительной репликации, таким образом, что каждая яйцеклетка и каждый сперматозоид обладают в результате только «уполовиненным» набором хромо-

сом. Это положение исправляется, когда яйцеклетка и сперматозоид сливаются воедино, формируя оплодотворенную яйцеклетку, содержащую двадцать три пары хромосом, по одной отцовской и одной материнской хромосоме в каждой паре.

Общеизвестно, что и материнские, и отцовские черты передаются ребенку в равной мере. Поскольку известно, что в материнских клетках хромосомы занимают лишь малую часть, а отцовские, напротив, не содержат практически ничего, кроме хромосом, то неизбежно напрашивается вывод, что именно хромосомы несут генетическую информацию не только для отдельных клеток, но и для всего организма, вне зависимости от его сложности.

Разумеется, никто и не утверждал, что конкретная хромосома определяет только одно свойство — всем понятно, что список свойств человека не ограничивается 23 пунктами. Всегда полагали, что каждая хромосома состоит из целого ряда генов, каждый из которых определяет отдельную характеристику. По современным оценкам, в каждой хромосоме человека содержится более 3000 генов¹.

Около 1900 года благодаря голландскому ботанику Хьюго де Вриесу стало ясно, что наследование признаков не всегда происходит без сучка и задоринки. Иногда у потомства наблюдаются новые свойства, не похожие на свойства ни одного из родителей. Такое явление стали называть *мутацией*, от латинского «mutatio» — «изменение».

Мутации вполне объяснимы в рамках теории хромосом. Иногда случается так, что в ходе деления клетки хромосомы распределяются неравномерно и яйцеклетка или сперматозоид получает на

¹ По результатам завершившегося в апреле 2003 года проекта «Геном человека» установлено, что всего у человека имеется 30–50 тысяч генов. (Примеч. пер.)

одну хромосому больше или меньше, а получившееся в результате несоответствие наследуется всеми клетками будущего организма.

Всю серьезность последствий таких нарушений смогли осознать только в последние годы, по крайней мере, в том, что касается человека. В наших клетках хромосомы присутствуют в виде беспорядочно перемешанного клубка, так что лишь в 1956 году было точно установлено, что их 46, а не 48, как считалось раньше. Появились новые технологии для выделения и изучения хромосом, и к 1959 году стало ясно, что дети, рожденные с «монголизмом»¹, имеют не 46, а 47 хромосом в клетках.

В основе ряда других более-менее серьезных нарушений функций организма также лежит либо отклоняющееся от нормы количество хромосом, либо повреждение самих хромосом в ходе деления клетки.

Однако не все мутации можно объяснить значительными изменениями в хромосомах. При многих из них, да на самом деле — при большинстве, никаких заметных внешних отличий от нормы в хромосомах не наблюдается. Самым вероятным предположением является то, что во всех этих случаях изменения в хромосомах все же имеются, но они столь малы, что неразличимы даже под микроскопом. Скорее всего, они произошли в субмикроскопической структуре вещества, формирующего хромосому.

Если это так, то необходимо проникнуть еще глубже, в епархию химиков. Но прежде чем задаваться вопросом о том, какие химические изменения происходят в хромосомах, надо сначала уяснить себе, из чего же хромосомы состоят.

¹ Так именуется в англоязычной терминологии форма умственной отсталости, известная нам как синдром Дауна. (*Примеч. пер.*)

Глава 2

САМОЕ ВАЖНОЕ

ИЗ ЧЕГО СОСТОИТ ХРОМОСОМА

Вопрос химического состава живой ткани волновал химиков на протяжении полутора веков, хотя общие представления об этом были выработаны еще в середине XIX века.

Главным компонентом всех живых тканей является, разумеется, вода — обычная вода, которая окружает нас повсюду. Но вот все остальное в живом организме абсолютно не похоже на вещества, распространенные в неживой природе.

Элементы, составляющие почву, море и воздух, — стабильны, жаростойки и по большей части невоспламеняемы. А вещества, выделяемые из живой ткани, легко разрушаются под воздействием высокой температуры. Все они в той или иной степени горючи, а если их нагревать в отсутствие кислорода, чтобы исключить вероятность возгорания, — все равно распадаются, выделяя газ и претерпевая необратимые изменения.

В результате выделяемые из живой (или ранее живой) ткани элементы еще в 1807 году получили отдельное название — *органические вещества*, поскольку содержались изначально в организмах. Вещества же, выделяемые из неживых объектов, стали называться *неорганическими*.

К 1820 году считалось, что все органические вещества должны принадлежать к одной из трех групп: *углеводов*, *жиров* или *белков* (или, как их еще называют, *протеинов*)¹. Если говорить о хорошо знакомых нам веществах, то сахар и крахмал — углеводы, оливковое и подсолнечное масло — жиры, а желатин и яичный белок — белки.

К середине XIX века стало понятно, что из этих трех групп самыми сложными по структуре и важными по функциям являются белки. Само английское название «протеин» происходит от греческого слова, означающего «самое важное».

Одним из закономерных следствий сложности строения белка является его хрупкость и неустойчивость. (Это, конечно, не стопроцентный закон, но с точки зрения вероятности высокий и сложно составленный картонный домик развалится скорее, чем простой.)

Углеводы и жиры вполне могут подвергаться без вреда для себя воздействию, губительному для белков. Например, если раствор белков начать подогревать, в них происходят необратимые изменения, белки становятся нерастворимыми, перестают выполнять свои функции и разрушаются.

Разрушить белок может контакт с кислотой или со щелочью, воздействие солевого раствора или радиации. Даже простое взбивание раствора белка зачастую может привести к его разрушению.

Тем не менее белки — это стержень жизни, явления такого же хрупкого и уязвимого, как они сами. Любые изменения в окружающей среде, спо-

¹ В специализированной научной литературе, склонной к унификации лингвистического разнообразия, в последнее время повсеместно употребляется англоязычный термин «протеины», однако в дальнейшем, в переводе данной книги А. Азимова, мы все же будем использовать привычное русское слово «белок». (Примеч. пер.)

способные нарушить деятельность белков, могут нанести вред живому организму или даже привести к его смерти. Хрупкость организма по сравнению, скажем, с камнем является лишь отражением тонкости строения составляющего организм белка.

Поэтому биохимики не особенно удивились, выяснив, что хромосома по сути своей в основном белок. Это представлялось логичным. Что же еще, если не «самое важное» вещество, могло послужить материалом для создания хромосом — носителей наследственной информации всего организма?

Но в хромосомах есть не только белок. И не любой белок, как выяснилось, является «чистым» белком. Да, некоторые белки можно назвать «белками до мозга костей», в том смысле, что ни одна их часть не обладает ярко выраженным отличием от других. В качестве примера можно привести белок, содержащийся в яйце. Такие белки называют *простыми*.

В то же время, например, гемоглобин — белок крови, переносчик кислорода от легких непосредственно к тканям — простым белком не является. Его можно расщепить на две части — «гем» и «глобин». Последний является простым белком, а вот первый — вообще не белок, а железосодержащее вещество, не имеющее ни одного свойства, характерного для белков. В общем составе гемоглобина этот небелковый элемент тесно связан с белком. Таким образом, гемоглобин можно назвать *сложным* (или *конъюгированным*) белком. В других случаях к белковой части присоединяются различные углеводы, жиры, пигменты, металлы и прочее.

Белок, составляющий хромосому, тоже является сложным, но его небелковая часть не относится ни к одному из перечисленных классов. Она представляет собой довольно любопытное вещество, выявленное сто лет назад. В 1869 году молодой немецкий

химик Фридрих Мишер выделил из живой ткани вещество, которое оказалось не углеводом, не жиром и не белком. Поскольку оно было обнаружено в клеточном ядре, то Мишер назвал его нуклеином (от латинского «nucleus» — «ядро»). Со временем у этого вещества обнаружились кислотные свойства и его стали называть *нуклеиновой кислотой*.

Именно эта кислота, как выяснилось, и крепится к белку в хромосоме. Когда это обнаружилось, вещество, составляющее хромосомы, стали называть *нуклеопротеином*.

Шло время. Всю первую треть XX века биохимики напряженно изучали вирусы — мельчайшие возбудители заболеваний, неразличимые даже в микроскоп. В 1935 году американский биохимик Уэнделл Стэнли выделил в виде кристалла вирус «табачной мозаики» — заболевания, поражающего листья табака, за что и получил в 1946 году Нобелевскую премию в области медицины и физиологии. Природа этих кристаллов оказалась белковой.

Вирус не состоял из клеток, напротив, он представлял собой частичку не крупнее хромосомы. Как и хромосома, вирус обладал способностью реплицироваться, попадая в клетку. А после открытия такого функционального сходства было уже рукой подать до обнаружения сходства и структурного — химического.

Вирус табачной мозаики оказался не простым белком. В его состав также входила нуклеиновая кислота, так что это был нуклеопротеин. В дальнейшем было изучено много других вирусов, и все они без исключения оказались нуклеопротеинами.

Таким образом, перед биохимиками к 1940 году предстала ясная картина: известны две сущности, способные к репликации, — внутриклеточные хромосомы и вирусы, вторгающиеся в клетку извне. И природа обеих — нуклеопротеиновая!

Теперь ответ на задачи, поставленные генетикой, лежал перед учеными в области определения свойств и структуры нуклеопротеинов.

РАЗНООБРАЗИЕ

Однако для химиков 1940 года и предыдущих периодов изучение нуклеопротеинов означало в первую очередь изучение их белковой части. Небелковая часть казалась им «слишком простой». Всерьез на что-то влиять мог, по их мнению, только белок.

Белки же являются не только сложными и хрупкими — они еще и существуют в огромном множестве разновидностей. Само по себе это только прибавляло значения изучению белков.

Чтобы вы яснее представляли себе, о чем идет речь, вот небольшой пример белкового разнообразия.

В организме каждую секунду происходят тысячи химических реакций — сосчитать их просто невозможно. Тем не менее считается установленным, что все сложные вещества, получаемые с пищей, в организме раскладываются на более мелкие составляющие, а эти составляющие усваиваются, и из них формируются новые сложные вещества, в которых нуждается организм. Некоторые из поступающих с пищей веществ проходят расщепление, и при этом выделяется необходимая организму энергия, а неиспользуемые отходы выводятся вовсе. Из других элементов пищи вырабатываются специальные вещества, необходимые для жизни человека. И каждое из этих действий происходит в несколько взаимосвязанных этапов.

Практически ни одну из отдельных химических реакций, так уверенно и отработанно происходя-

щих в живом организме, не удастся повторить в лаборатории, если взять изолированно вещества, в реакции участвующие, при температуре, соответствующей температуре тела. Для того чтобы реакции произошли, требуется добавление некоторых дополнительных веществ, выделяемых из живой ткани. Эти вещества именуются *ферментами* (*энзимами*).

Фермент — это катализатор, то есть вещество, которое, будучи добавленным в небольшом количестве, ускоряет химические реакции, при том что сам катализатор в процессе реакции необратимых изменений не претерпевает. Фермент предоставляет веществам возможность вступать в реакцию с меньшими энергозатратами — и процесс протекает гораздо быстрее.

Это вообще-то сложное явление, но вот одна простая аналогия. Лежащий на наклонной доске кирпич не съезжает вниз, несмотря на действие гравитации, потому что ему мешает сила трения. Для того чтобы он заскользил вниз, его надо подтолкнуть — то есть приложить энергию. Начав двигаться, он может съехать до конца, а может и приостановиться. А теперь представьте, что и кирпич, и доска покрыты тонким слоем гладкого воска. Теперь кирпич и сам заскользит вниз под действием силы тяжести, причем гораздо быстрее. Вот роль такого слоя воска ферменты и выполняют.

Так вот, почти каждая из тысяч реакций, происходящих в организме, катализируется своим особым ферментом. Не одним для всех, а отдельным для каждой реакции! А всякий фермент представляет собой белок — особый для каждого случая.

Не только в человеческом организме производятся тысячи различных ферментов — это проис-

ходит в организме любого живого существа. Большая часть реакций, происходящих в клетках человека, протекает также и в клетках других созданий. Некоторые из реакций являются универсальными, то есть протекающими в клетках всех типов. Это значит, что фермент, катализирующий аналогичную реакцию, может присутствовать в организме волка, осьминога, мха и бактерии — так же как и в наших собственных клетках. Да только сам фермент в этих случаях будет разным.

Так что каждый вид живых существ имеет тысячи свойственных лишь ему ферментов. Поскольку живых существ на земле более миллиона видов, то даже если рассматривать одни лишь ферменты, можно с уверенностью говорить о существовании миллиардов различных белков!

ЕЩЕ О РАЗНООБРАЗИИ

Вот в дополнение пример, позволяющий представить, насколько разнообразны белки.

Организм человека способен формировать *антитела*. Это вещества, вступающие в реакцию с вторгающимися в организм микробами или с ядовитыми продуктами их жизнедеятельности. В результате вырабатывается иммунитет против заболевания. Например, организм борется с корью. Будучи единожды сформированными, антитела, реагирующие на вирус кори, либо остаются в организме, либо, в случае повторного контакта с вирусом, производятся быстрее и в массовом порядке, словно организм пользуется для их формирования уже налаженным когда-то конвейером. Иммунитет к кори остается у нас на всю жизнь.

Все мы, жители городов, постоянно сталкиваемся с возбудителями полиомиелита и других тяже-

лых заболеваний. И у большинства из нас против них формируется иммунитет, эффективно защищающий от болезни. Немногим несчастным, однако, случается и заболеть.

Антитела формируются иногда и против безвредных веществ, содержащихся в пылице, пище или других факторах окружающей среды. Когда мы подвергаемся воздействию этих веществ, между ними и антителами начинается реакция, приводящая к таким неприятным симптомам, как чихание, забитая носоглотка, резь в глазах, чесотка и астматические проявления. Про все это мы говорим: «У меня аллергия к тому-то и тому-то».

Такую чувствительность к определенным веществам можно выработать и целенаправленно. Скажем, если кролику ввести инъекцию некоей субстанции, то у него выработаются к ней антитела. В сыворотке крови, взятой у такого кролика, будут обнаружены антитела, вступающие в реакцию с таким веществом, и только с ним.

Число различных видов антител, которые способен вырабатывать организм, кажется неограниченным. На каждую бактерию, на каждый токсин бактериального происхождения, на каждый штамм вируса, на каждый белковый (а то и небелковый) компонент пищи или чего угодно еще будут формироваться свои антитела, вступающие в реакцию только с этим веществом.

Антитела, справляющиеся с одним штаммом вируса, не будут работать против другого его штамма, имеющего даже минимальные отличия. Вот почему нельзя на всю жизнь приобрести иммунитет против таких заболеваний, как простуда и грипп. Антитела-то в организме производятся, но в следующий раз мы подвергаемся воздействию уже другого штамма вируса и они оказываются бесполезными.

Все антитела, как выяснилось, — белки. Соответственно антитела разного назначения представляют собой различные белковые вещества. Разнообразие антител — яркий пример разнообразия белков.

Есть в живых организмах и другие белки, не являющиеся ни антителами, ни ферментами, и уж тут-то, можно было бы подумать, должны существовать какие-то стандарты. Например, определенные протейны формируют важные структурные компоненты соединительной или мышечной ткани. В формировании первой участвует коллаген, второй — актомиозин¹. Или вспомним уже упоминавшийся гемоглобин. Но даже такие белки отличаются друг от друга! Доказательством тому, например, тот факт, что можно получить антитела к компонентам именно человеческой крови, — они будут реагировать только с ней. Именно таким образом засохшую человеческую кровь отличают, скажем, от куриной в криминалистике. Впрочем, антитела к компонентам куриной крови иногда могут вступать в слабую реакцию с кровью утиной, а антитела к собачьей крови — с волчьей. Эти факты являются лишним подтверждением близкого родства обоих биологических видов.

Подводя итоги, мы можем уверенно сказать, что каждому виду живых существ свойственны свои особые белки и свои ферменты, что они присутствуют у каждой особи вида и в каждой клетке организма.

Ключевое слово здесь — «ферменты», поскольку белки формируются в каждом организме путем

¹ Сложные имена большинства химических веществ имеют свое значение. Но, как правило, объясняя их смысл, можно уйти слишком далеко от темы. Поэтому я буду объяснять значения названий только в тех случаях, когда это будет сделать легко и просто.

долгой серии реакций, катализируемых ферментами. Если организмы различаются какими-то белковыми веществами, то вполне возможно, что эти вещества возникли в результате каталитической деятельности определенных ферментов.

ФЕРМЕНТЫ В БЕСПОРЯДКЕ

Изменение количественного содержания того или иного фермента может привести к поразительным переменам не только в клетках, для деятельности которых он непосредственно необходим, но и в организме в целом.

Например, в клетках внешнего покрова человека путем долгой цепочки химических реакций, каждой из которых управляет отдельный фермент, может формироваться черно-коричневый пигмент. Если все необходимые ферменты присутствуют в большом количестве — кожа такого человека смуглая, волосы темные, глаза карие. Если хоть один из нужных ферментов представлен в недостаточном количестве, то производство пигмента снижается; у такого индивидуума кожа и волосы — светлые, глаза — голубые. Бывает, что у отдельных людей какой-то из необходимых пигментов не вырабатывается вообще. Кожа и волосы такого человека белые, а глаза — розовые, потому что в отсутствие пигмента становятся видны кровеносные сосуды. Таких людей называют альбиносами.

Иными словами, те характеристики, которые мы считаем наследственными (цвет глаз или волос) или вообще странной мутацией (альбинизм), могут вызываться не согласованной деятельностью клеток, а изменениями уровня содержания одного-единственного фермента в этих клетках.

Проследить путь от ферментов к внешнему результату не всегда легко. Отсутствие одного фермента или несбалансированность нескольких могут привести к тому, что некая реакция не пойдет нормальным образом, или вызвать какую-нибудь неестественную реакцию: не сформируется какое-нибудь вещество из тех, что должны бы сформироваться, или, наоборот, сформируется в количестве, превышающем норму. И в том и в ином случае это окажет влияние на работу других ферментов, что, в свою очередь, нарушит деятельность третьих и так далее. Любое вмешательство в ферментативную деятельность вызовет цепную реакцию, которая неизвестно чем может закончиться.

Есть такой фермент, называется он *фенилаланиназа*, который в некоторых редких случаях у людей не вырабатывается. Он катализирует одну из реакций, в результате которых производится один из материалов, из которых в ходе других реакций строится тот самый черно-коричневый пигмент, о котором мы только что говорили. В отсутствие этого фермента формирование пигмента затруднено, и человек становится блондином. Но, по неизвестным нам пока причинам, отсутствие этого же фермента способно привести и к умственному расстройству, известному под названием «фенилпировиноградная олигофрения».

В очень многих случаях свойства организма можно логически вывести из соотношения содержания ферментов в клетке. Кажется не лишним оснований предположение о том, что вообще все свойства организма являются видимым проявлением внутриклеточного баланса ферментов.

Если мы хотим решить загадку наследственности, то нам необходимо ответить на два вопроса:

1. Что за свойства белка позволяют ему формировать так много разных ферментов?

2. Что за свойства хромосом позволяют им осуществлять формирование именно нужных ферментов?

Для ответа на эти вопросы нам придется погрузиться в океан химического языка символов и формул. Пытаться досконально разобраться в генетике, не касаясь химии, — это то же самое, что смотреть телеспектакль без звука. Общий смысл происходящего уловить в принципе можно, но что там на самом деле происходит — останется загадкой.

Глава 3

ЯЗЫК ХИМИИ

АТОМЫ

Язык химии начинается с химических элементов. Химические элементы — это вещества, неделимые на более простые составляющие (по крайней мере, неделимые с помощью тех средств, которыми располагали химики XIX столетия). Всего на данный момент известно 103 химических элемента¹. Некоторые из них имеют исключительно лабораторное происхождение и в естественном виде на земле не встречаются. Есть среди них и те, что встречаются достаточно часто, но для живых существ значения не имеют.

Собственно, нас здесь будут интересовать только шесть элементов:

- 1) углерод,
- 2) водород,
- 3) кислород,
- 4) азот,
- 5) сера,
- 6) фосфор.

¹ Так — на момент написания книги. К 2006 г. известно уже 114 элементов Периодической таблицы Менделеева. (*Примеч. пер.*)

Все они распространены на земле достаточно широко, четыре из них — очень широко. Например, уголь — это практически чистый углерод, так же как и сажа или карандашный грифель. Еще одной особой формой углерода является алмаз.

Девяносто девять процентов вдыхаемого нами воздуха представляют собой смесь кислорода и азота в пропорции 1:4. Сера обычно предстает в виде ярко-желтого твердого вещества, водород — легкого горючего газа, которым иногда наполняют баллоны, а фосфор — красноватого твердого вещества.

Все вещества состоят из крошечных единиц — *атомов*. Наука XX века показала, что атомы, хоть и являются невероятно малыми, тем не менее состоят сами из еще более малых частиц. Однако в данной книге строение атома мы рассматривать не будем, достаточно нам будет знать, что атом — минимальная единица вещества.

Каждый элемент состоит из одного или нескольких атомов, отличающихся от атомов других элементов. Таким образом, науке известны 103 вида атомов — по одному виду для каждого элемента. Поскольку мы будем рассматривать только шесть элементов, то нас интересуют шесть видов атомов: 1) атом углерода, 2) атом водорода, 3) атом кислорода, 4) атом азота, 5) атом серы, 6) атом фосфора.

Нам предстоит часто упоминать эти атомы, так что удобнее всего было бы присвоить им в дальнейшем стандартные обозначения. В международной системе принято обозначать их первой буквой латинского названия: углерод — буквой С, водород — Н, кислород — О, азот — N, серу — S, а фосфор — Р.

Итак, пока все просто. В английском языке мы имеем дело с 26 буквами, каждая из которых может быть строчной и заглавной, девять цифр для обозначения чисел и множество символов для допол-

нительных целей, например обозначения пунктуации. Моя печатная машинка может воспроизводить 82 различных символа, и то мне мало. А для знакомства с языком химии нам потребуется сейчас всего шесть символов.

Как правило, атомы на земле не существуют сами по себе. Почти всегда один атом связан с другим или группой других. Если связанными между собой являются атомы одного и того же вида, то мы получаем химический элемент, о каких я писал в начале главы. Но бывает и так, что связанными между собой оказываются атомы разных видов, и тогда мы имеем дело с химическим *соединением*.

Любая устойчивая группировка связанных атомов, будь то одинаковые или разные атомы, называется *молекулой*.

Если атомы — это буквы химического языка, то молекулы — слова. Но перед тем как начать составлять из букв слова, следует узнать кое-что и о правилах химического правописания. Ведь когда мы беремся писать по-английски, нам заранее известно, что мы не можем ставить буквы как попало. Если мы пишем букву Q, то понятно, что следующей должна быть U; если мы видим букву X, то, скорее всего, это не начало слова¹. Увидев буквосочетание типа «zwhf», мы понимаем, что это что угодно, только не английское слово.

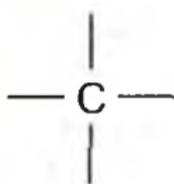
У химического правописания тоже есть свои правила, и не стоит удивляться, что они отличаются от правил английского языка. Для начала скажем о том, что для атома кислорода (O) и атома серы (S) имеется только два возможных «места скрепления» с другими атомами, как у букв, сто-

¹ То же верно для всех языков. Например, в русском слово не может начинаться с букв Ы, Ь или Ъ, а после Ч не может стоять, например, Ю. (*Примеч. пер.*)

ящих посреди слова и соединенных с двумя буквами — предыдущей и последующей. Для атома водорода (H) имеется возможность только для одного крепления, как у буквы, стоящей в начале или в конце слова.

А вот атом водорода может соединяться с другими атомами уже три раза одновременно, а атом углерода — не менее четырех. На этом этапе нам придется расстаться с аналогиями из области букв обычного языка (атом фосфора представляет собой особый случай, и на нем я остановлюсь подробнее, когда придет время)¹.

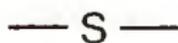
Обозначим места для крепления к другим атомам (или *валентности*, как их правильно называть) черточками вокруг обозначения элемента. Вот как выглядят образцы химического правописания:



атом углерода



атом азота



атом серы



атом кислорода



атом водорода

Рис. 1. Атомы и их валентности

¹ На самом деле правила скрепления атомов несколько сложнее, чем я описал. Например, при некоторых условиях атом углерода будет крепиться только в двух местах, да и атом азота может получить возможность установления четвертой связи, а серы — третьей. Но в рамках данной книги все эти тонкости знать не обязательно, поэтому я ограничусь только данным примечанием — чтобы вы не думали, что все обстоит так просто.

МОЛЕКУЛЫ

Простые молекулы легко составлять из атомов, пользуясь системой валентностей, приведенной на рис. 1. Первое, что приходит в голову, — это разместить по атому водорода на каждую валентность всех других атомов, как показано на рис. 2.

Таким образом мы получим *формулу строения* хорошо известных веществ. Ну, о воде и говорить нечего. Метан — это горючий газ, составляющий большую часть «природного газа», который горит в газовых плитах и колонках. Аммиак — это газ с резким запахом. Его водный раствор продается в аптеках и известен нам как нашатырный спирт. Сероводород — это газ с запахом, похожим на запах протухших яиц. Его можно встретить в школьных химических лабораториях или у застойных водоемов.

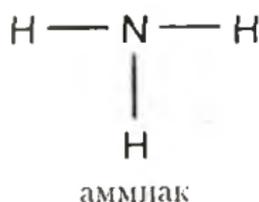
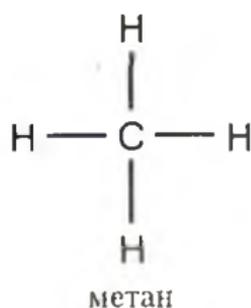


Рис. 2. Простые молекулы

Формулы простых веществ настолько хорошо знакомы химикам, что, как правило, рисованием структур, как мы это сделали выше, никто себя не утруждает. Принято просто указывать обозначения имеющихся в молекуле атомов и количество тех атомов, которые представлены в ней несколько

раз. Так, метан обозначается CH_4 , аммиак — NH_3 , вода — H_2O , а сероводород — H_2S . Записывая молекулы таким образом, мы пользуемся *эмпирическими формулами*. Для небольших молекул этого, как правило, бывает вполне достаточно.

Иногда соседствующие атомы удерживаются вместе с помощью двойных или тройных связей. Примеры см. на рис. 3.



молекула кислорода



молекула азота



углекислота



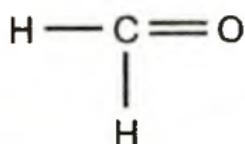
синильная кислота



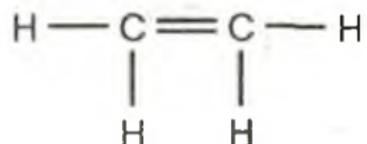
сернистый углерод



ацетилен



формальдегид



этилен

Рис. 3. Двойные и тройные связи

Когда два атома кислорода связаны вместе, обе валентности каждого атома оказываются задействованными в этой связи, и в результате получается молекула, состоящая из одинаковых атомов. Вещество, состоящее только из таких молекул, является химическим элементом. В атмосфере кислород представлен не отдельными атомами, а молекулами, состоящими из двух атомов каждая. Таким

образом, атмосферный кислород можно назвать *молекулярным* кислородом. Атмосферный азот тоже имеет вид молекул, состоящих из двух атомов, связанных между собой по всем трем валентностям атомов азота. Газообразный водород тоже состоит из двухатомных молекул, связанных между собой одной-единственной связью, ведь у атома водорода всего одна валентность.

Разные атомы тоже могут иметь между собой более одной связи, как это происходит, например, в молекулах углекислоты или синильной кислоты. Однако то, что связи — двойные и тройные, никак не влияет на правила их образования. Сосчитав все связи, имеющиеся у каждого атома в любой молекуле на рис. 3, вы сами можете убедиться, что у атомов кислорода и серы всегда реализовано по две валентности, у атома азота — три, у углерода — четыре, а у водорода — одна.

При написании эмпирических формул двойные и тройные связи не упоминаются никак, остается только голый подсчет атомов. Так, формула молекулы кислорода — O_2 , азота — N_2 , углекислоты — CO_2 , синильной кислоты — HCN и так далее.

УГЛЕРОДНЫЕ ЦЕПОЧКИ

До сих пор я приводил примеры только простых молекул. Если вернуться к аналогии со словами, то это — слова из одного слога, односложные.

Фактом существования в живой ткани более сложных молекул мы обязаны уникальным свойствам углерода — вещества, присутствующего во всех живых организмах. Атомы углерода имеют замечательную способность соединяться в длинные и притом стабильные цепочки. Поскольку валентностей у углерода четыре, то эти цепочки

могут разветвляться. В качестве примера можете посмотреть на молекулу, изображенную на рис. 4.

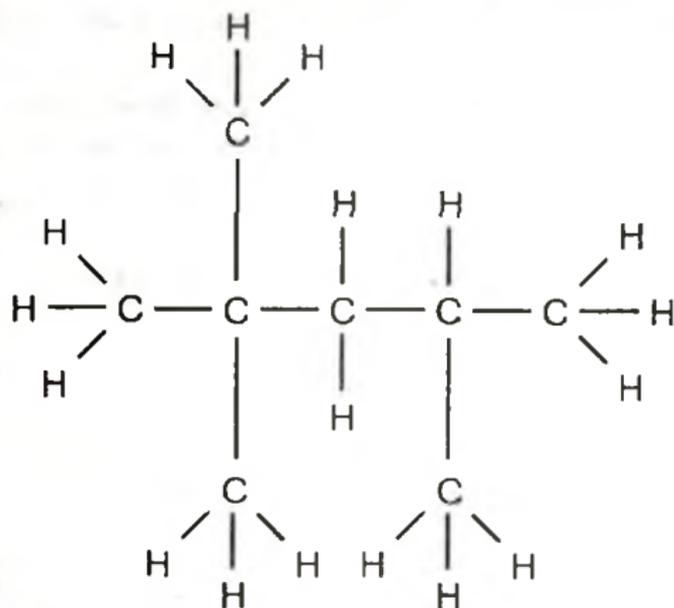


Рис. 4. Изооктан

Вещество, имеющее такую молекулу, называется изооктаном. В нем восемь атомов углерода объединены в разветвленную цепочку. Валентности атомов углерода, не заполненные другими атомами углерода, заполняются здесь атомами водорода. Сосчитайте, и вы увидите, что в молекуле восемь атомов углерода и восемнадцать — водорода. Поскольку молекула изооктана состоит только из водорода и углерода, то изооктан считается относящимся к классу углеводородов. Известный всем бензин представляет собой смесь различных углеводородов, с изооктаном в качестве важного компонента.

Эмпирическая формула изооктана — C_8H_{18} , но, добравшись до углеродосодержащих молекул, пора перестать пользоваться бесполезными далее эмпирическими формулами. Восемь атомов углерода можно ведь расположить и в линию, как на рис. 5.

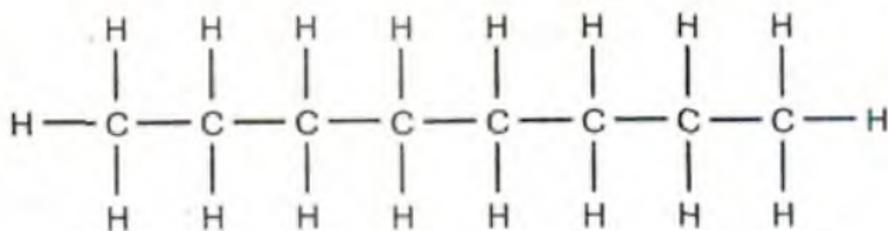


Рис. 5. Нормальный октан

Так мы получим молекулу нормального октана, свойства которого несколько отличаются от свойств изооктана. Разница в свойствах говорит о том, что октан и изооктан являются различными веществами, а эмпирическая формула обоих будет C_8H_{18} .

Другими словами, одну молекулу отличает от другой не только природа и количество составляющих ее атомов, но и структура. Именно по этой причине при работе со сложными составляющими живой ткани мы просто обязаны пользоваться структурными формулами, в противном случае у нас ничего не получится.

По мере того как структурные формулы становятся все длиннее и сложнее, все удобнее становится обращаться к определенным участкам молекулы, к сочетаниям атомов, часто встречающимся в молекуле. Если вернуться к аналогии со словами, это будет подобно разбивке длинного слова на слоги для удобства произношения.

Рассмотрим, например, комбинацию атомов, изображенную на рис. 6.

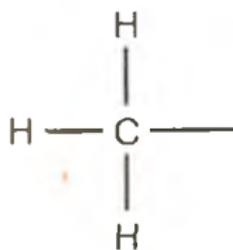
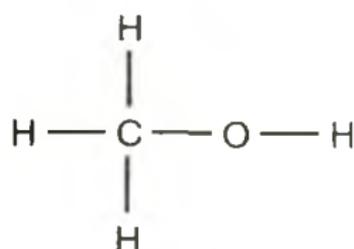
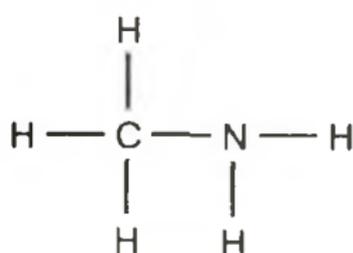


Рис. 6. Метильная группа

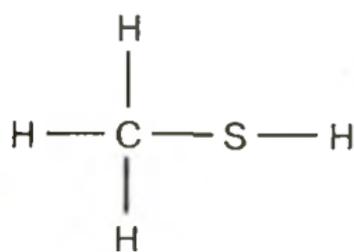
Она представляет собой атом углерода, связанный с тремя атомами водорода. Посредством своей четвертой валентности, на данном рисунке — свободной, эта группа может крепиться к практически любому другому атому. Если это будет одинокий атом водорода, то в результате мы получим метан (как на рис. 2). Поэтому сочетание атома углерода с тремя атомами водорода называется *метиловой группой*. В формуле изооктана (рис. 4) мы видим пять метиловых групп, каждая из которых крепится к одному атому углерода.



метиловый спирт



метиламин



метантиол

Рис. 7. Группы атомов

Для экономии места метиловую группу можно записывать в стиле эмпирических формул: CH_3- . Обратите внимание на тире — оно обозначает свободную валентность группы. Метиловая группа — это не молекула! В молекулах, по крайней мере, в тех, о которых будет идти речь в данной книге, валентности всех атомов заняты. Так что метиловая группа — это лишь часть молекулы, «слог» для «слов» языка химии.

Метиловая группа может крепиться не только к водороду или углероду. Часто она крепится к кислороду, азоту или сере, примеры чего я привел на рис. 7.

Каждую из этих молекул можно было бы назвать «двусложной». Один «слог» в ней — это метиловая группа, а второй — оставшаяся часть.

Кислородно-водородная комбинация, имеющаяся в метиловом спирте, записывается так: OH . Это — гидроксильная группа.

Комбинация из атома азота и двух атомов водорода, имеющаяся в метиламине, записывается как: $-\text{NH}_2$. Одним атомом водорода больше — и будет уже аммиак, поэтому вся группа называется аминогруппой. Комбинация из серы и водорода в метандиоле: $-\text{SH}$, она называется меркаптановой группой.

Иногда у группы атомов может оказаться и две свободные валентности. Атом углерода и атом водорода могут быть связанными двойной связью, тогда у атома углерода останется еще две свободные валентности. Такое положение выражается записью: $=\text{CO}$. Это карбонильная группа, и если вы посмотрите сейчас на рис. 3, то увидите, что в формуле формальдегида карбонильная группа присутствует.

Или еще — может получиться так, что два атома серы будут связаны одинарной связью. Тогда у

каждого из них останется по одной свободной валентности, всего две. Тогда мы будем иметь дисульфидную группу: $-SS-$.

Одно из органических веществ, издревле известных человеку в сравнительно чистом виде, — уксусная кислота, слабым раствором которой является известный всем уксус. Формула уксусной кислоты приводится на рис. 8.

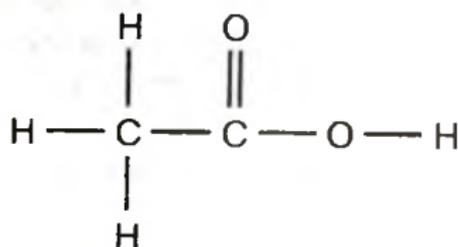


Рис. 8. Уксусная кислота

Как видите, молекула уксусной кислоты — «трехсложная». В ней имеется метиловая группа, прикрепленная к карбонильной, которая, в свою очередь, прикреплена к гидроксильной. Сочетание карбонильной и гидроксильной групп встречается очень часто, поэтому принято считать его отдельным самостоятельным «словом», сокращая в обозначениях «карбонильно-гидроксильная» до «карбоксильной». Поскольку наличие карбоксильной группы придает молекуле кислотные свойства, иногда ее называют «карбоновокислой группой».

Карбоксильную группу часто обозначают как: $-COOH$. Не самое лучшее, конечно, представление, поскольку из него может показаться, будто атомы кислорода соединены между собой, а это не так. Лично я предпочитаю такую запись: $-(CO)OH$ или $-CO(OH)$, но что-то подсказывает, что вряд ли мне удастся изменить вековые химические традиции.

Если в карбоксильной группе гидроксильную часть заменить на аминогруппу, в результате мы получим: $-\text{CONH}_2$. Такая группа будет называться амидной.

Кроме этих восьми групп, существует еще множество других, с которыми приходится иметь дело профессионалу, подвизающемуся в области органической химии, но нам перечисленной восьмерки будет достаточно. Итак, удобства ради, вот их список:

— CH_3	метиловая группа,
— OH	гидроксильная группа,
— NH_2	аминогруппа,
— SH	меркаптановая группа,
== CO	карбонильная группа,
— SS —	дисульфидная группа,
— COOH	карбоксильная группа,
— CONH_2	амидная группа.

КАРБОНОВЫЕ КОЛЬЦА

Но и это не все. Нужно учесть еще одну тонкость.

Атомы углерода имеют склонность к образованию колец. Комбинации, основанные на этих кольцах, чрезвычайно стабильны, особенно если кольца составлены из пяти-шести атомов, а стабильнее всего они в тех случаях, когда звенья кольцевой цепи соединены попеременно то одинарными, то двойными связями. Самый лучший пример приведен на рис. 9. Это молекула бензола. Ядро ее состоит из шести атомов углерода, каждое из которых соединено с одним из соседних атомов углерода одинарной связью, а с другим — двойной. Четвертая валентность каждого атома занята атомом водорода.

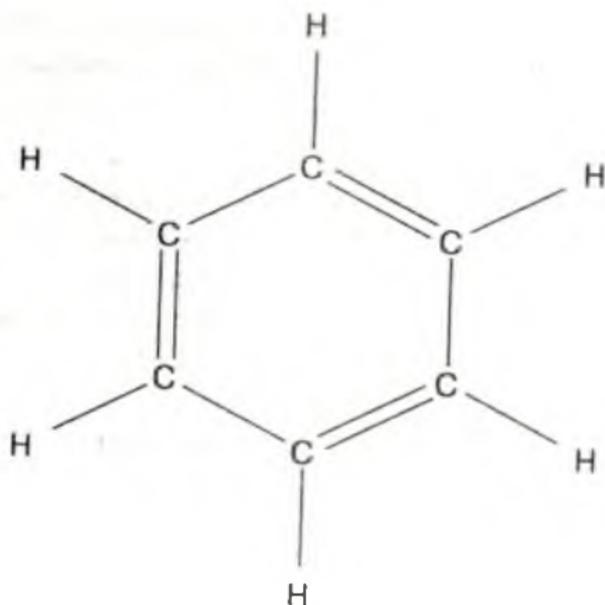


Рис. 9. Бензол

Кольцо из шести атомов углерода, в котором чередуются двойные и одинарные связи, называется бензольным кольцом. Оно настолько стабильно, что его обнаруживают в тысячах соединений.

Химикам так часто приходилось упоминать это кольцо в своих формулах, что они не могли не задать вопрос, как бы его обозначить покороче. Чаще всего эта задача решается с помощью геометрии. Бензольное кольцо рисуют в виде простого шестиугольника, обозначая лишь одинарные и двойные связи, как на рис. 10.



Рис 10. Бензольное кольцо

Чтобы восстановить по этой фигуре схему строения бензола, достаточно поместить на каждую из вершин шестиугольника по одному атому углерода и не забывать о том, что каждый атом углерода соединен четвертой валентностью с атомом водорода.

Но что, если свободные валентности атомов углерода обеспечивают связь не с атомами водорода? Тогда эти «нестандартные» атомы или группы атомов обозначают дополнительно. Вот примеры на рис. 11: в веществе *толуол* к бензольному кольцу прикреплена метиловая группа, в веществе *фенол* — гидроксильная группа, а в веществе *анилин* — аминогруппа. Для простоты все дополнительные группы всегда записывают в эмпирическом виде. Далее я покажу, как еще упростить запись.

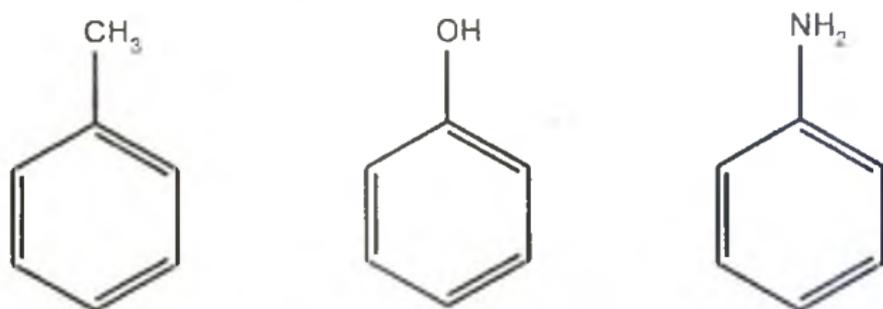


Рис. 11. Тoluол, фенол, анилин

Иногда атомное кольцо состоит не только из атомов углерода. Могут использоваться и другие атомы, обычно это азот или кислород. В таких случаях при записи «нестандартный» атом отмечается на геометрической фигуре. Тогда можно быть уверенными, что на любой другой, неотмеченной фигуре многоугольника находится атом углерода. В качестве примера на рис. 12 приведены формулы двух веществ в полной и сокращенной формах записи. Представленные вещества — фуран и пиррол — имеют только по пять атомов в кольце, так что их геометрическое представление — пятиугольник.

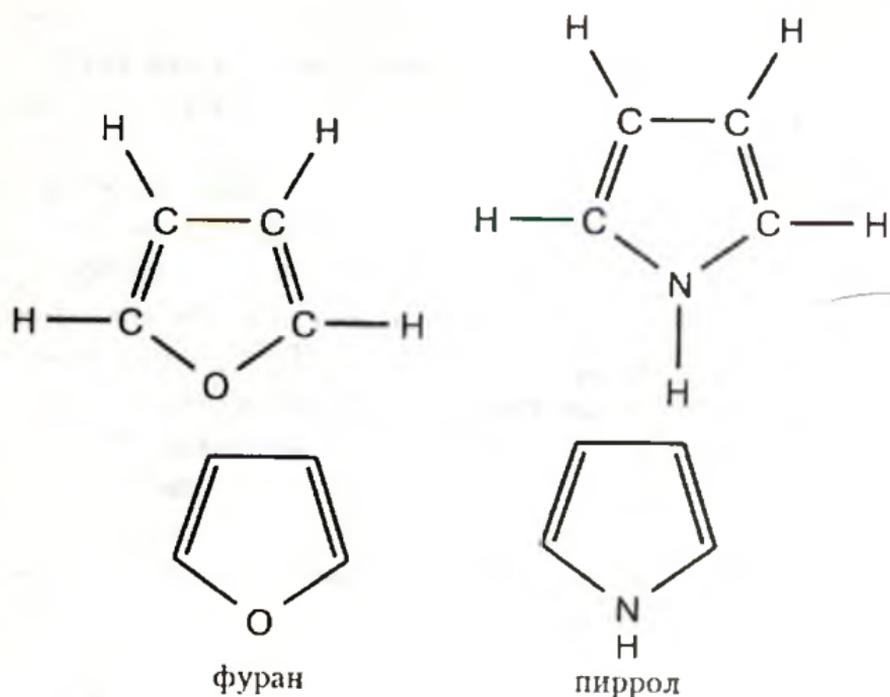


Рис. 12. Пятиатомные кольца

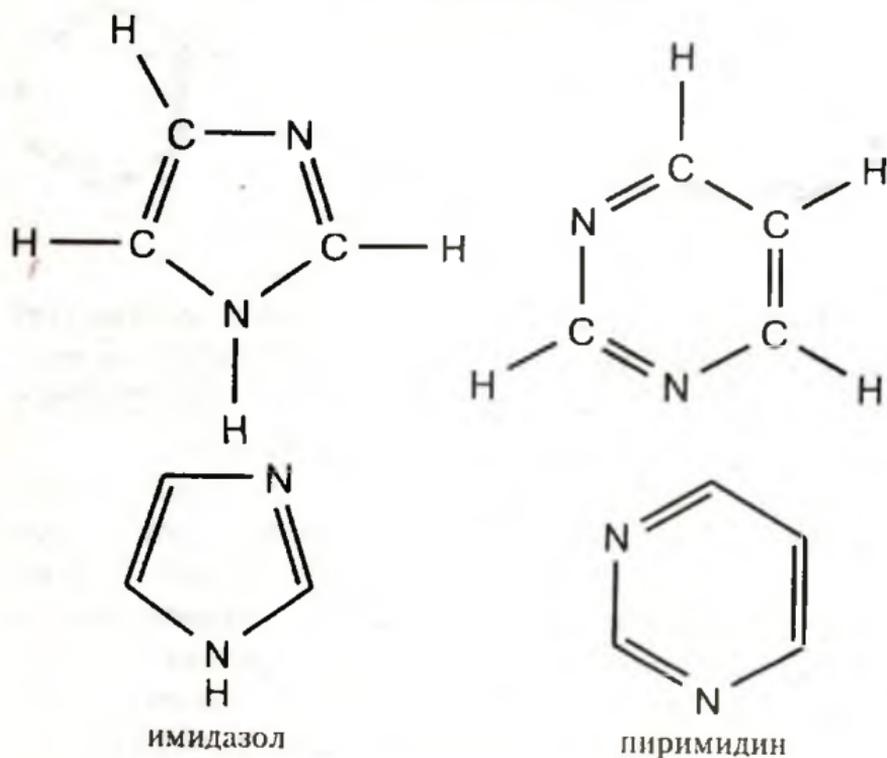


Рис. 13. Кольца с двумя атомами азота

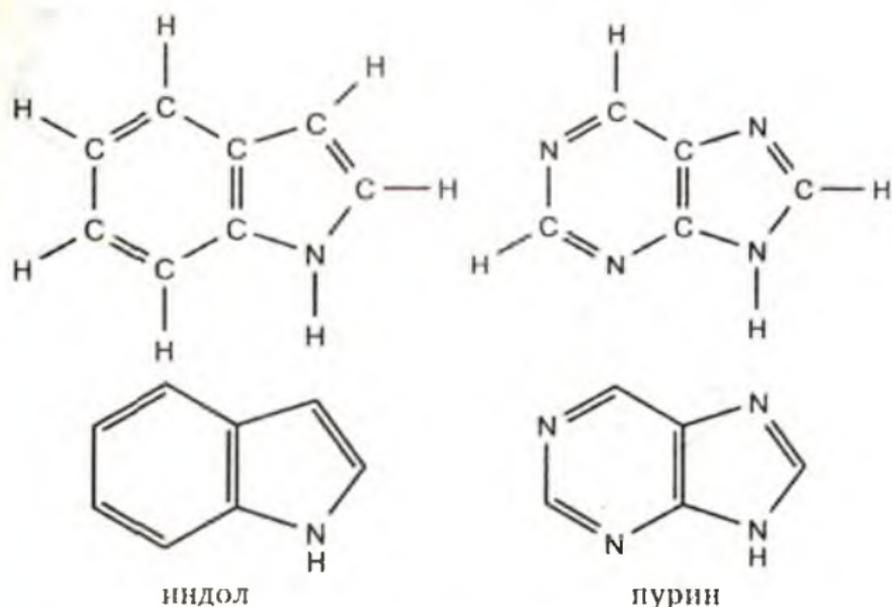
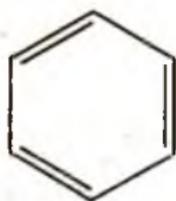


Рис. 14. Комбинации колец

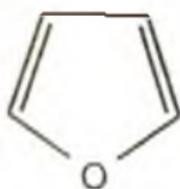
Разумеется, кольца из шести звеньев тоже могут включать в себя не только углерод. Вот примеры на рис. 13: имидазол — пятизвенное кольцо с двумя атомами азота, а пиримидин — шестизвенное, с двумя же атомами азота.

Кроме того, атомы углерода (не исключая их сочетаний с небольшим числом других атомов) способны образовывать не только простые кольца, но и комбинации колец. К примеру, комбинация бензольного и пиррольного колец называется индол, а пиримидинового и имидазольного колец — пурин. Они изображены на рис. 14.

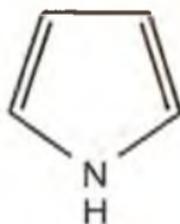
Приведенные примеры ни в коем случае не представляют собой исчерпывающий список колец, обнаруживаемых в огромных сложных соединениях. На самом деле химики иногда выпускают достаточно объемные справочники, заполненные как раз перечнем различных встретившихся им колец и комбинаций колец, где дают всем этим группам названия.



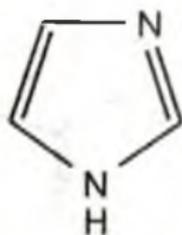
бензольное
кольцо



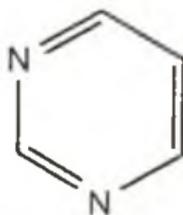
фурановое
кольцо



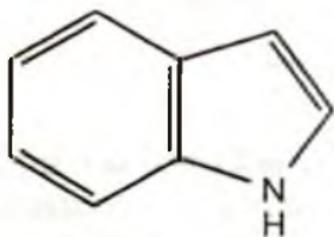
пиррольное
кольцо



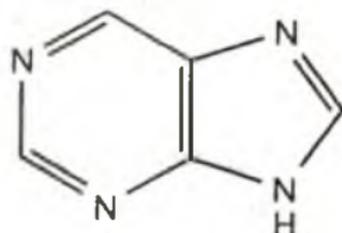
имидазольное
кольцо



пиримидиновое
кольцо



индольное кольцо



пуриновое кольцо

Рис. 15. Каталог колец

Однако в рамках данной книги нам понадобятся только те семь колец и комбинаций колец, что были только что перечислены. Итак, для удобства я повторяю их в геометрическом представлении на рис. 15.

8 групп и 7 колец, приведенных в данной главе, — это практически полный список тех «слов» химического языка, которые понадобятся нам в дальнейшем. (Еще один-два я добавлю по ходу дела.)

Это может показаться вам слишком простым. Как с помощью такого небогатого инструментария можно объяснить класс таких сложных и разнообразных веществ, как белки?

Однако так и будет, вот увидите.

Глава 4

СТРОИТЕЛЬНЫЕ КИРПИЧКИ ДЛЯ БЕЛКОВ

ОГРОМНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В начале XIX века, когда химики только что узнали о существовании атомов, они работали с маленькими молекулами — «односложными словами», как мы называли их в предыдущей главе. Однако, перейдя к органическим веществам, нельзя было не натолкнуться на поистине огромные молекулы.

К счастью, каждый раз оказывалось, что эти огромные молекулы являются по сути своей множеством маленьких, соединенных друг с другом, как бисер на ниточке. Были найдены способы расцеплять их — сейчас обычно это делается путем нагревания большой молекулы в кислотном растворе.

Если большую молекулу в ее первозданном виде исследовать крайне сложно, то ее маленькие составляющие после высвобождения легко поддаются изучению. А из полученных знаний о структуре этих строительных кирпичиков зачастую можно сделать выводы и о структуре самой изначально взятой большой молекулы.

Если определить маленькие частички как «слова», а большую молекулу — как «предложение», то

перед нами встанет та же задача, что перед любым человеком, пытающимся прочесть надпись на языке, о котором он имеет только поверхностное представление. Если его заставить с ходу перевести всю фразу целиком, он не сможет этого сделать. Но, разбирая ее постепенно, подглядывая, когда надо, в словарь, он с большой вероятностью сможет разгадать смысл предложения.

Первая большая молекула (макромолекула), подвергшаяся подобному изучению, оказалась неожиданно простой. Еще в 1814 году обнаружилось, что если молекулу крахмала достаточно долго нагревать в кислотном растворе, то она распадается на одинаковые частички. Эти частички оказались глюкозой — одной из разновидностей сахара, молекула которой в два раза меньше молекулы обычного столового сахара. Ее эмпирическая формула: $-C_6H_{12}O_6$, значит, атомов в молекуле всего двадцать четыре. Однако для образования одной-единственной молекулы крахмала объединяются сотни и тысячи подобных элементов.

Вещество, содержащееся в древесине и придающее ей жесткость, целлюлоза, тоже, как выяснилось, распадается на остатки глюкозы — той же самой глюкозы, которая составляет и крахмал, — только в целлюлозе эти остатки глюкозы скреплены в другом порядке, нежели в крахмале.

Со временем выяснилось, что и другие макромолекулы состоят из длинных цепочек одинаковых элементов. Хорошим примером является резина, которая состоит из остатков изопрена, довольно простого углеводорода, содержащего всего пять атомов углерода.

В XX веке химики научились искусственно создавать не существующие в природе макромолекулы. Были изобретены способы объединения множества молекул того или иного вида (иногда — двух

разных видов) для создания искусственной резины, синтетических волокон и различных пластмасс.

Все эти макромолекулы, и природные, и искусственные, состояли из тысяч блоков. Но как бы велики они ни были, структура их оставалась довольно простой. Чтобы понять, что я имею в виду, представьте себе длинную нить бисера, одинакового по размеру и цвету, — сложной вы такую структуру никак не назовете. В нанизывании таких бус нет места творчеству, разве что одна бусина окажется покрупнее или помельче остальных.

Да, размер имеет значение. Вытянутые в длинные ряды при составлении целлюлозы элементы глюкозы производят твердые прочные нити, благодаря которым дерево прочно стоит посреди любой бури, да и мы не гнушаемся строить жилища из такого материала. А вот макромолекула крахмала является замечательным примером помещения энергетического содержания молекулы глюкозы в стабильную, нерастворимую форму до тех пор, пока она не понадобится. А тогда молекулы крахмала легко распадаются, и отделившиеся друг от друга остатки глюкозы выбрасываются в кровоток.

Однако макромолекулы, такие как крахмал или целлюлоза, не играют собственной активной роли в процессе жизнедеятельности. Это пассивные ма-

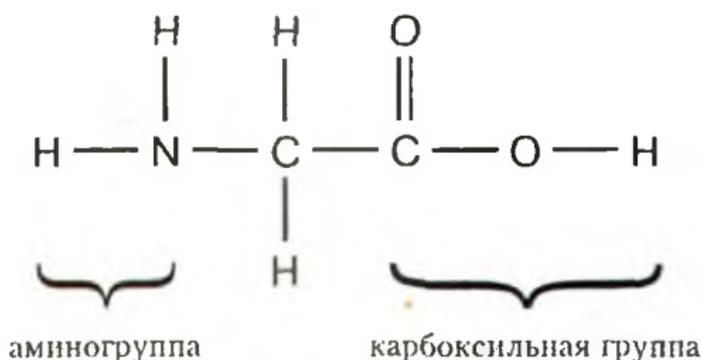


Рис. 16. Глицин

териалы, используемые «для своих целей» другими веществами.

А вот белки — другое дело. Здесь мы имеем дело с макромолекулами, которые не менее велики, чем молекулы крахмала или целлюлозы, и тоже составлены из отдельных фрагментов, скрепленных между собой, как бусины на ниточке. Но белки отличаются не только размером, но и сложностью. Осталось показать, как это происходит.

АМИНОКИСЛОТЫ

Примерно в 1820 году французский химик Браконно нагрел в кислоте белок желатин и выделил кристаллы сладковатого вещества. Оно получило название «глицин» — от греческого слова, означающего «сладкий».

Строение молекулы глицина оказалось простым. В ней всего 10 атомов, в два с лишним раза меньше, чем в молекуле глюкозы. Формула глицина приведена на рис. 16. Как видите, к центральному атому углерода с одной стороны прикреплена аминогруппа¹, а с другой — карбоксильная группа. Две оставшиеся валентности заняты атомами водорода. Сейчас любое вещество, содержащее одновременно и аминогруппу, и карбоксильную группу, принято называть аминокислотой. Так что глицин — это простейший пример аминокислоты.

¹ Надеюсь, понятно, что химическую группу можно писать как слева направо, так и справа налево. Так, гидроксильную группу можно записать: $\text{HO}-$, а также: $-\text{OH}$; аминогруппу: NH_2- , $-\text{N}_2\text{H}$; карбоксильную группу: $-\text{COOH}$ или $\text{HOOC}-$. Природа химической группы от этого не меняется. В формуле глицина, приведенной на рис. 16, я записал аминогруппу «задом наперед», по сравнению с тем, как я записал ее же на рис. 7, изображающем формулу метиламина. То же самое касается и порядка расположения двойных и одинарных связей в бензольном кольце.

Если бы на этом все и закончилось, то белок так и считали бы чем-то не сложнее крахмала или любой другой известной макромолекулы. Однако Браконно продвинулся дальше и нашел среди остатков, на которые распался белок, еще одну аминокислоту. Химик назвал ее лейцином, от греческого слова, означающего «белый», потому что цвет полученных им кристаллов действительно был белым.

Шли десятилетия, и другие ученые открывали новые аминокислоты. Совсем недавно, в 1935 году, среди продуктов распада белковых молекул была обнаружена еще одна важная аминокислота, о существовании которой раньше никто не догадывался. Получается, что именно аминокислоты и являются строительным материалом для белков.

Количество различных аминокислот, содержащихся в живой ткани, достаточно велико. Однако некоторые из них в белковых молекулах не встречаются, хотя и широко представлены в других. А есть и такие, которые в белковых молекулах находят только в одном-двух нестандартных случаях.

Если же мы ограничимся рассмотрением только тех аминокислот, которые находят в практически каждой молекуле белка, то обнаружим, что их совсем немного — 21. Добавим к ним еще одну, которую нашли в молекуле только одного белка (но очень важного), и получим цифру 22.

Это — один из параметров, по которым белки не имеют себе равных. Ни одна другая макромолекула — ни природная, ни искусственная — не строится из такого большого набора различных элементов (или даже вчетверо меньшего).

Значение этого факта становится очевидным, если вернуться к образу нити бус. Представьте себе, что вместо одинаковых бусин перед вами двадцать два различных их набора, и бусины из каждого отличаются от остальных размером, формой или цветом.

Имея такой материал, можно создавать множество удивительных узоров — неожиданных симметрий и радующих глаз переходов.

Вот так и творятся белковые молекулы.

Давайте поближе рассмотрим аминокислоты и разберемся, чем же именно они между собой различаются и какие свойства придают молекуле белка в этом практически бесконечном разнообразии сочетаний.

Чтобы изложение оставалось как можно понятнее, я хотел бы представить схематическую запись структурных формул, где геометрический принцип, применяемый при изображении колец атомов, будет распространяться и на атомы, не входящие в состав колец. Профессиональные химики до такого упрощения формул не доходят, но эта книга ведь не предназначена для профессионалов. Все, чего я хочу добиться, — это максимально просто и понятно объяснить химическую основу передачи наследственной информации, и если мне требуется для этого ввести нестандартные формы записи — я чувствую себя вполне вправе это сделать!

Относительно геометрических фигур, изображенных на рис. 15, я объяснял, что на каждой вершине многоугольника, где ничего не обозначено, находится атом углерода, а если не обозначено, с чем атом углерода связан, то, значит, связан он с атомом водорода. Теперь давайте расширим эту договоренность. Мы будем рисовать ломаную линию для тех цепочек атомов, которые не формируют кольца. Оставим для этих ломаных линий в силе утверждение о том, что на каждой лишней дополнительной обозначений вершине (равно как и на лишенных дополнительных обозначений концах линии) расположен атом углерода; кроме того, распространим и на другие атомы, кроме углерода, правило о том, что любая не обозначенная дополнительно связь есть связь с атомом водорода.

В качестве примера: вот так будет выглядеть «ломаная формула» глицина — рис. 17. Можете сравнить с ее же изображением на рис. 16.

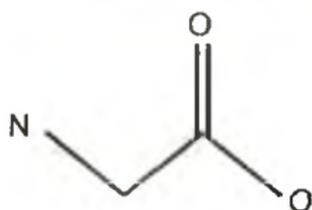


Рис. 17. Глицин (в виде ломаной)

Теперь мы должны показать, чем другие аминокислоты, составляющие молекулу белка, отличаются от глицина. В общем, можно сказать, что все они имеют «центральный» атом углерода, к которому крепятся, с одной стороны, аминогруппа, а с другой — карбоксильная группа. Разница же между ними в следующем: у глицина две остающиеся свободными от карбоксильной и аминогруппы валентности центрального углерода заняты атомами водорода. В других же аминокислотах водородом занята только одна из них, а последняя свободная валентность центрального атома занята связью с другим атомом углерода, который, в свою очередь, является частью более или менее сложной группы атомов, именуемой *радикалом*.

Ясно представить себе это поможет рис. 18, где в «ломаном» виде представлена формула общего строения аминокислот. Сравните ее с формулой для глицина на рис. 17.

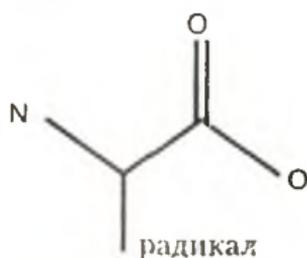


Рис. 18. Аминокислота (в виде ломаной)

Каждой конкретной аминокислоте свойственен свой радикал, и именно в природе радикалов и следует искать причину различий между аминокислотами.

РАДИКАЛЫ

Давайте рассмотрим каждую из оставшихся аминокислот, числом 21 (глицин мы уже рассмотрели). Нас будут интересовать именно присущие

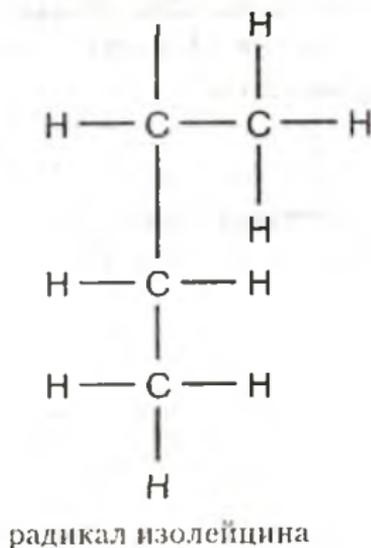
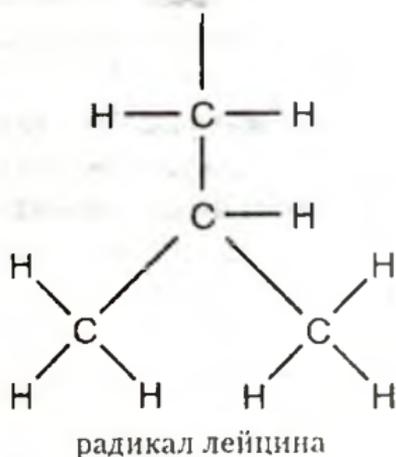
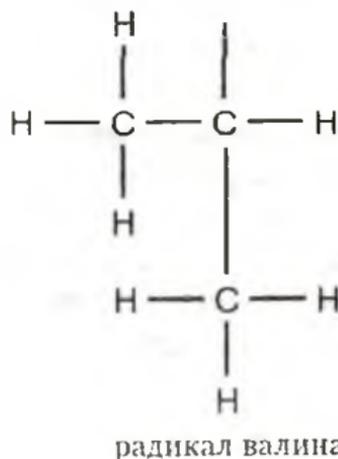
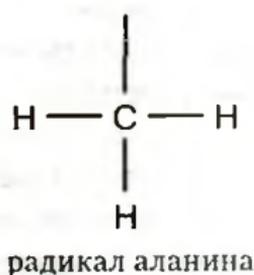


Рис. 19. Углеводородные радикалы

им радикалы. Для начала я буду представлять эти макромолекулы целиком, отмечая каждый атом.

Начнем с того, что существуют четыре аминокислоты, в которых радикал — углеводородная группа. Это уже упоминавшийся лейцин, а также аланин, валин и изолейцин. Характеризующие их радикалы представлены на рис. 19.

Далее, имеются две аминокислоты, радикал которых — гидроксильная группа. Это серин и треонин, их радикалы показаны на рис. 20. Треонин — и есть та аминокислота, которая была открыта последней, в 1935 году. Химики практически уверены, что больше значимых аминокислот (по крайней мере, таких, которые присутствовали бы во всех или почти всех белках) открыто не будет.

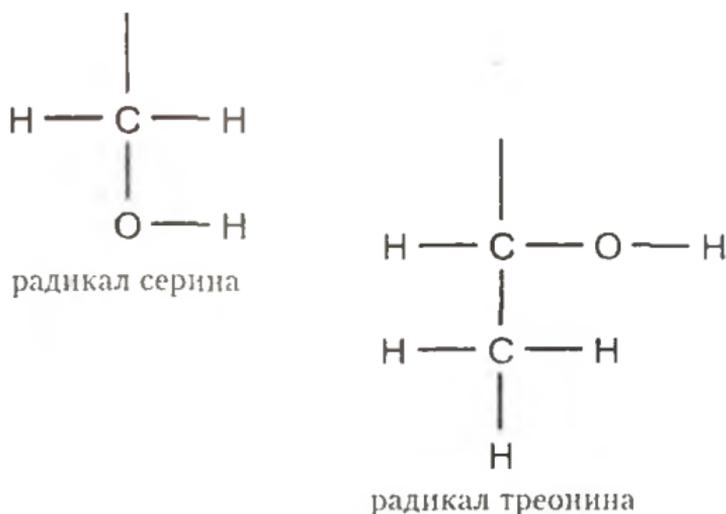
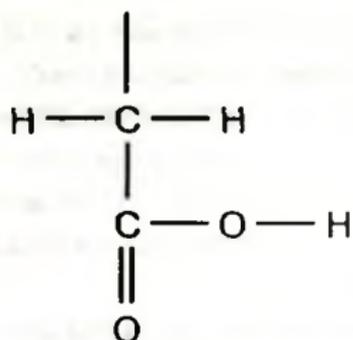
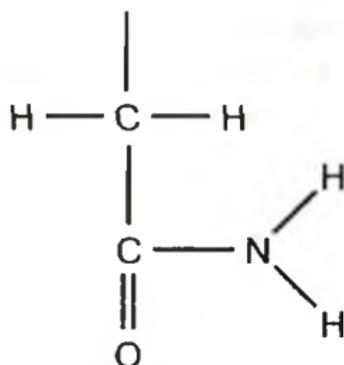


Рис. 20. Гидроксилсодержащие радикалы

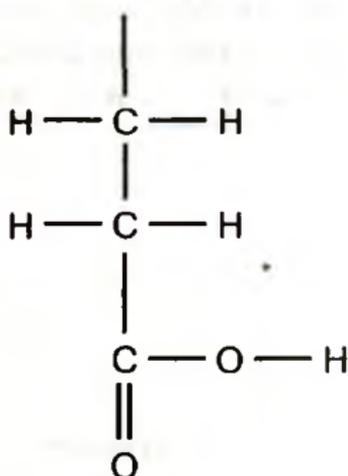
Есть две аминокислоты, радикал которых — карбоксильная группа. Это аминокислоты аспарагиновая (аспарагиновая) и глутаминовая кислоты. Как по названию, так и по структуре с ними крайне схожи еще две — аспарагин и глутамин. Все их четыре радикала изображены на рис. 21.



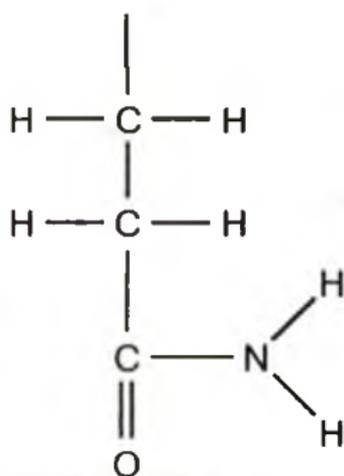
радикал
аспарагиновой
кислоты



радикал
аспарагина



радикал
глутаминовой
кислоты

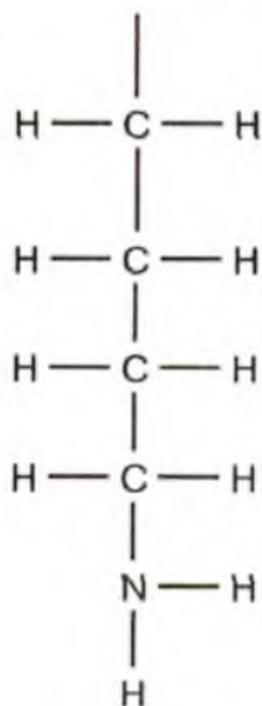


радикал
глутамина

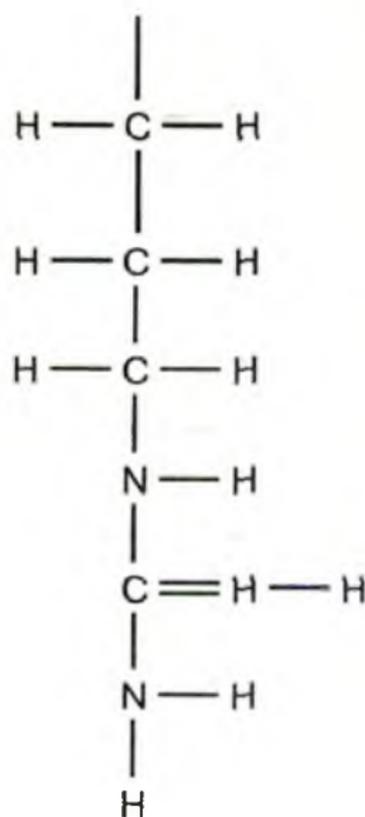
Рис. 21. Радикалы, содержащие карбоксильные и амидные группы

Еще у двух аминокислот радикал — аминогруппа. Одна из них — лизин, а вторая — аргинин¹. Их радикалы представлены на рис. 22.

¹ Группа из трех атомов азота, связанных с центральным атомом углерода, называется гуанидиновой группой. Для данной книги это не имеет значения, но не забывайте, что на самом деле групп атомов существует гораздо больше, чем перечислено в предыдущей главе.



радикал лизина



радикал аргинина

Рис. 22. Аминосодержащие радикалы

У трех аминокислот в радикале присутствуют атомы серы. Одна из них — метионин, где единственный атом серы заключен между двумя атомами углерода (такую комбинацию называют *простым тиоэфиром*). Во второй, называемой цистеин, наличествует меркаптановая группа, а в третьей, цистине, — дисульфидная. Все три радикала представлены на рис. 23.

Обратите внимание, что радикал молекулы цистина имеет в ответвлении также аминокислоту. Если написать формулу молекулы полностью, то получится, что две молекулы цистеина вместе приклеились к дисульфидной группе. Цистин легко распадается на две молекулы цистеина, а две моле-

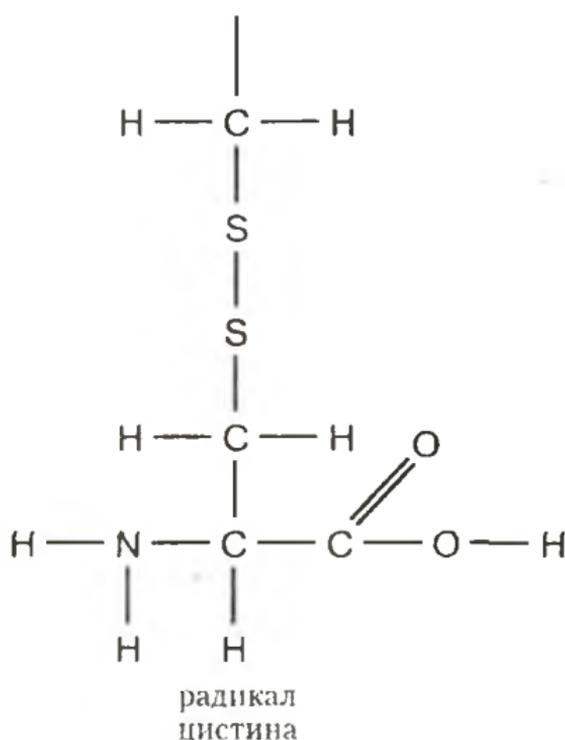
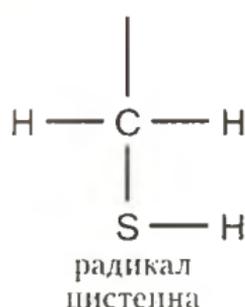
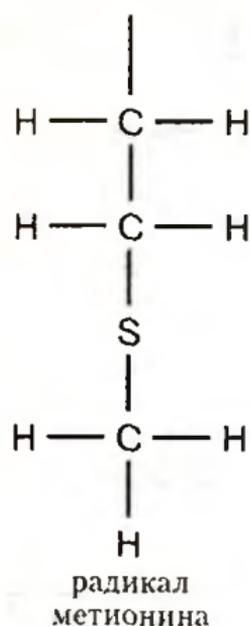
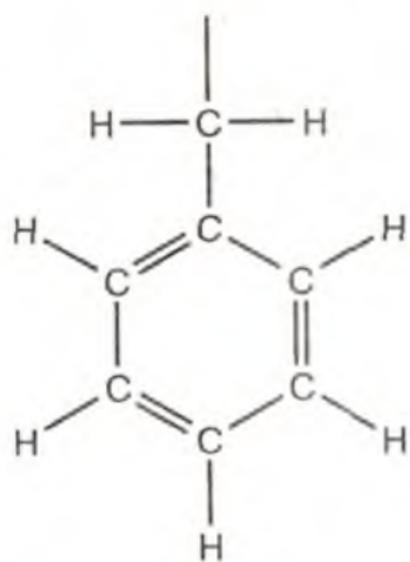


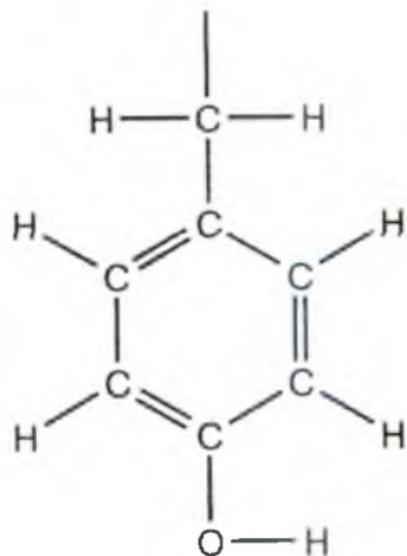
Рис. 23. Серосодержащие радикалы

кулы цистеина с такой же легкостью объединяются в молекулу цистина. Некоторым образом такая близость отражена и в названиях этих аминокислот — если по небрежности или нечеткости произношения опустить или, наоборот, вставить лишнюю букву «е», то можно эти два вещества легко перепутать.

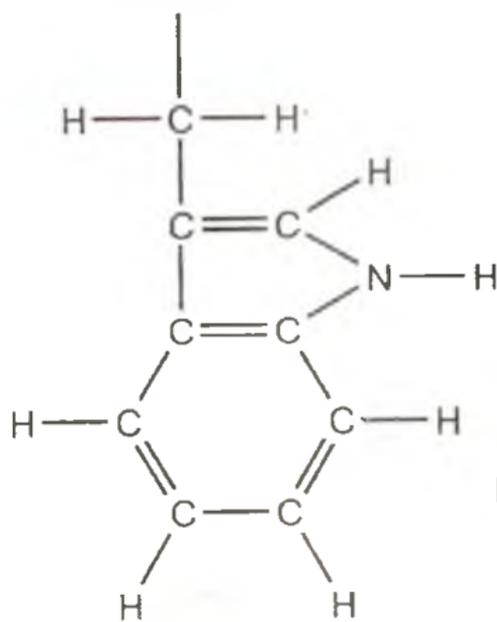
Не менее четырех аминокислот имеют в своем составе атомные кольца. У двух — фенилаланина и



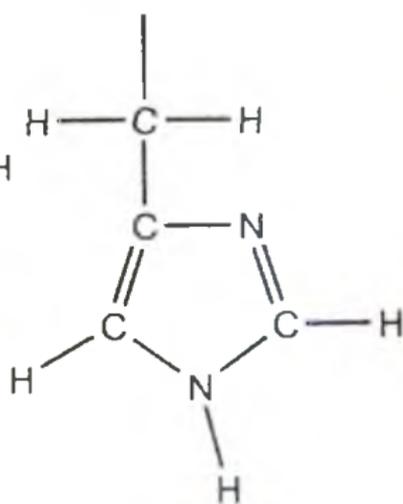
радикал
фенилаланина



радикал
тирозина

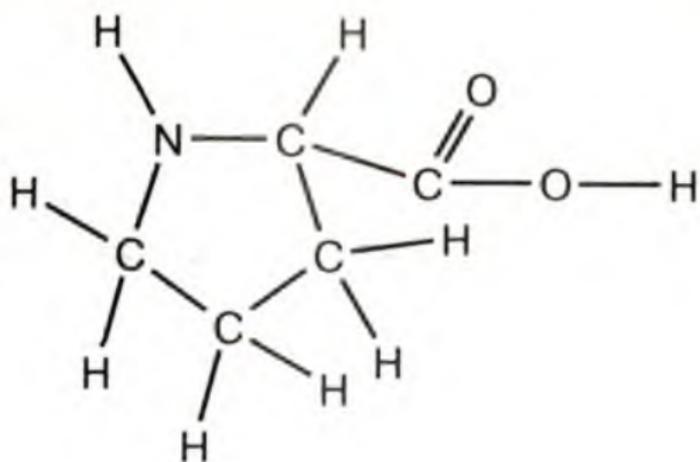


радикал
триптофана

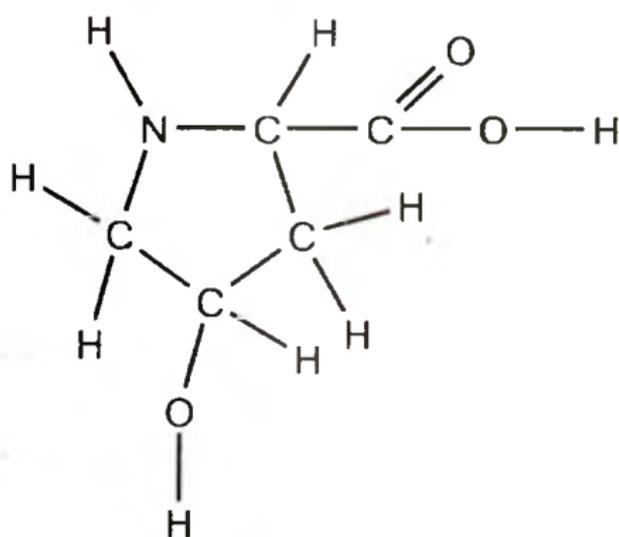


радикал
гистидина

Рис. 24. Радикалы с кольцевой частью



пролин



гидроксипролин

Рис. 25. Пролин и гидроксипролин

тирозина — эти кольца бензольные, у триптофана — индольное, а у гистидина — имидазольное. Их радикалы изображены на рис. 24.

И наконец, мы дошли до двух последних аминокислот. В них радикал ведет себя совершенно необычным образом. Он «заворачивается» и соединяется с аминогруппой, которая крепится к центральному атому углерода. Соответственно, формулы

этих двух аминокислот я привожу на рис. 25 полностью. Обратите внимание, что подобное строение радикала приводит к формированию кольца, схожего с пиррольным, но без двойных связей. Собственно, само слово «пролин» происходит от «пиррол».

Гидроксипролин и есть та самая аминокислота, встречающаяся только в одном белке, которую я упоминал вначале. Этот белок — коллаген. Из него состоит большая часть соединительной ткани в организмах животных, в том числе — и в наших, разумеется. Он находится в коже, хрящах, связках и сухожилиях, костях, рогах и копытах. При интенсивном кипячении коллаген распадается на знакомый нам белок желатин, так что и в нем можно найти гидроксипролин.

Все, список закончен, и вот перед нами все двадцать две аминокислоты, двадцать два «слова», из которых составляются молекулы белка¹. Пора подвести итоги, нарисовав все аминокислоты в «ломаном» представлении, как это сделано на рис. 26. По-моему, изображенное на этом рисунке ясно дает понять все различия между аминокислотами и вдобавок наглядно показывает их родственные отношения. Если вам надо, то с помощью правил, изложенных несколько страниц назад, вы вполне можете привести каждую из «ломаных» формул к стандартному виду.

¹ Надо оговориться, что число двадцать два в какой-то мере условно. Некоторые из биохимиков считают аспарагин и глютамин не более чем разновидностями аспарагиновой и глютаминовой кислот, так что с их точки зрения аминокислот всего двадцать. Другие биохимики склонны не принимать в расчет гидроксипролин, раз он не встречается нигде, кроме коллагена, а третьи — рассматривают цистин и цистенин как две разновидности одного и того же вещества, так что в принципе количество различных аминокислот можно считать и равным восемнадцати. И все же я лично предпочитаю либеральный подход и в дальнейшем буду придерживаться числа двадцать два.

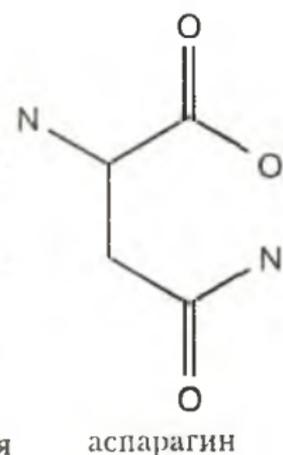
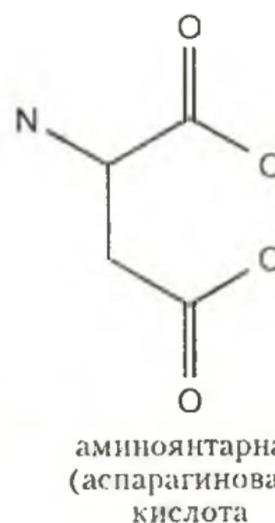
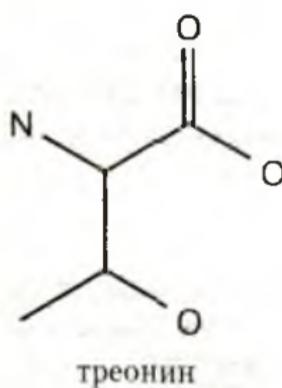
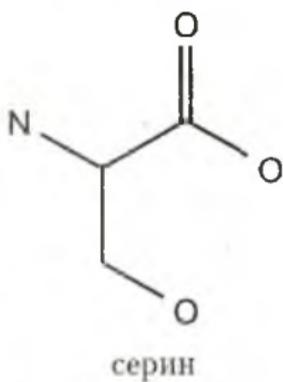
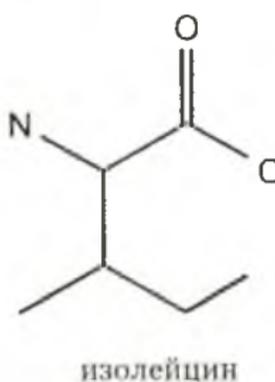
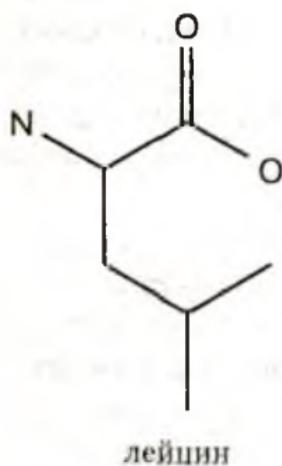
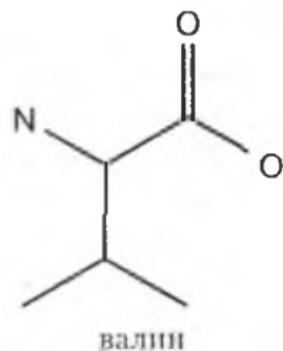
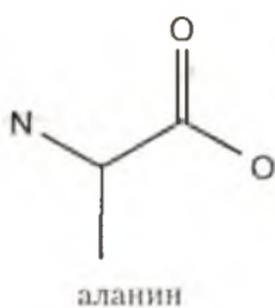
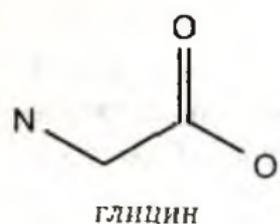
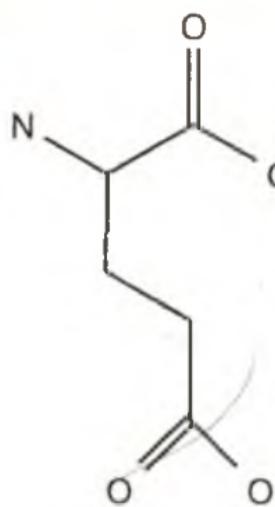
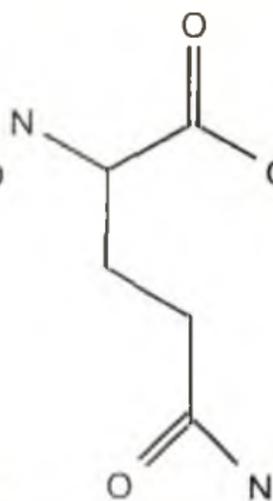


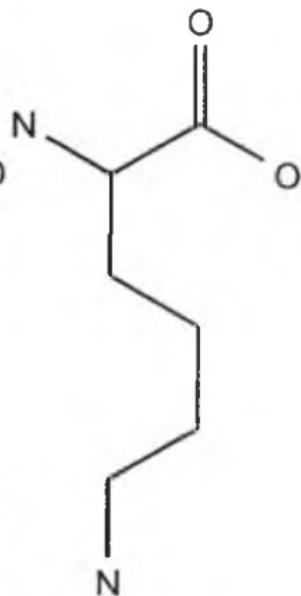
Рис. 26. Двадцать две аминокислоты
(в «ломаном» представлении)



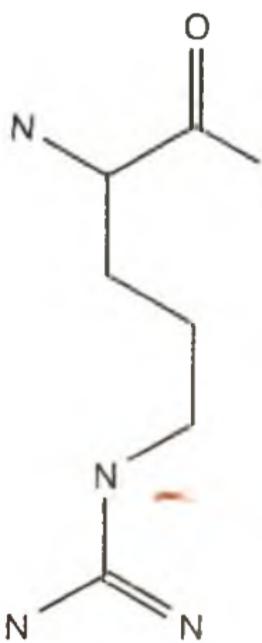
ГЛЮТАМИНОВАЯ
КИСЛОТА



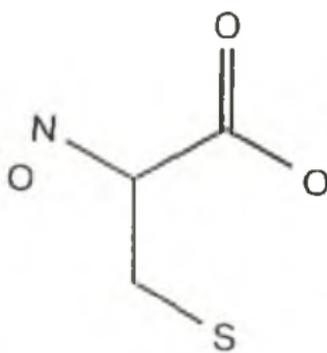
ГЛЮТАМИН



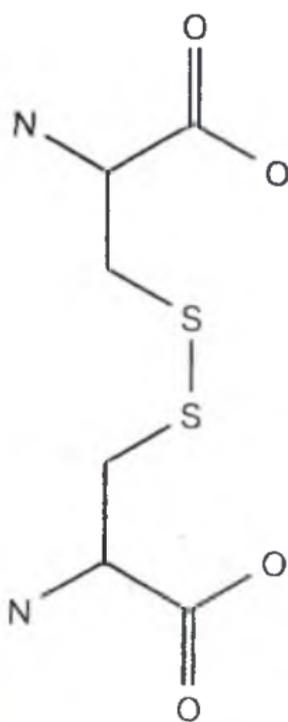
ЛИЗИН



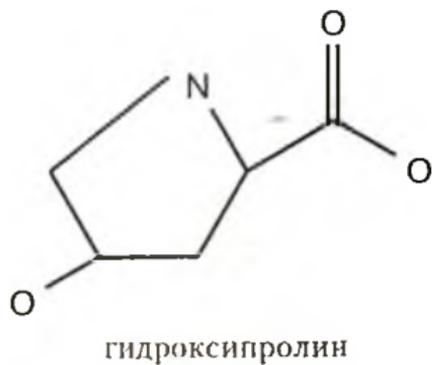
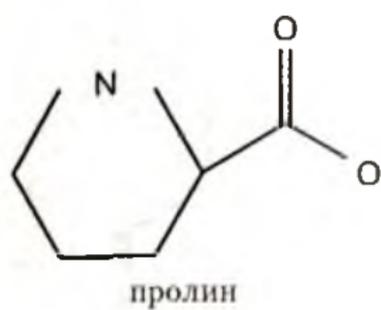
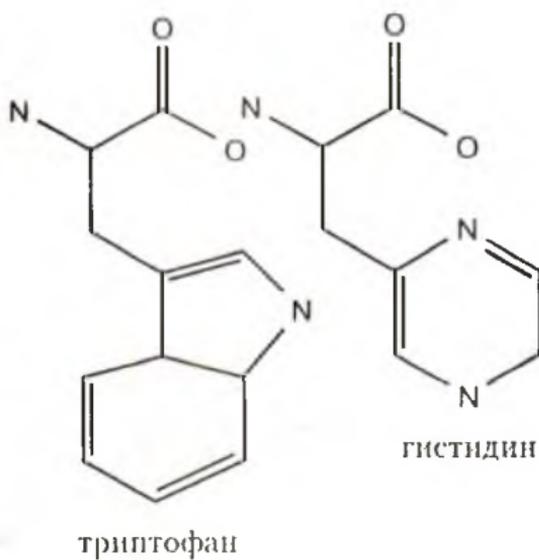
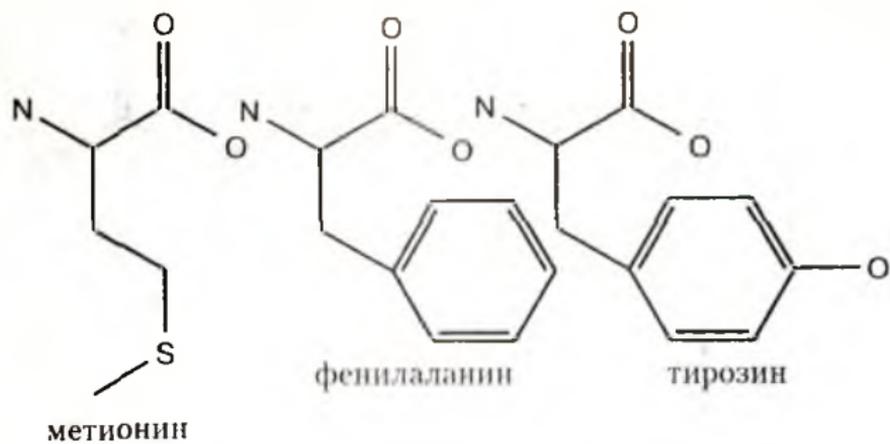
АРГИНИН



ЦИСТЕИН



ЦИСТИН



ОТ СЛОВ – К ПРЕДЛОЖЕНИЯМ

Имея к своим услугам все «слова», давайте подумаем, как можно составлять из них «предложения». Этот вопрос оставался без ответа вплоть до конца XX века, когда немецкий ученый Эмиль Фишер впервые привел тому удовлетворительное объяснение. Он продемонстрировал, что две аминокислоты объединяются путем соединения карбоксильной группы одной из них с аминогруппой второй и что в процессе такого соединения теряется одна молекула воды. Если — возьмем простейший пример — это происходит с двумя молекулами глицина, то весь процесс протекает в точности так, как показано на рис. 27. Как видно, гидроксильная группа, составляющая часть карбоксильной группы, входит в соприкосновение с одним из атомов водорода аминогруппы — они соединяются в молекулу воды, которая отделяется. После исчезновения гидроксильной группы и атома водорода у

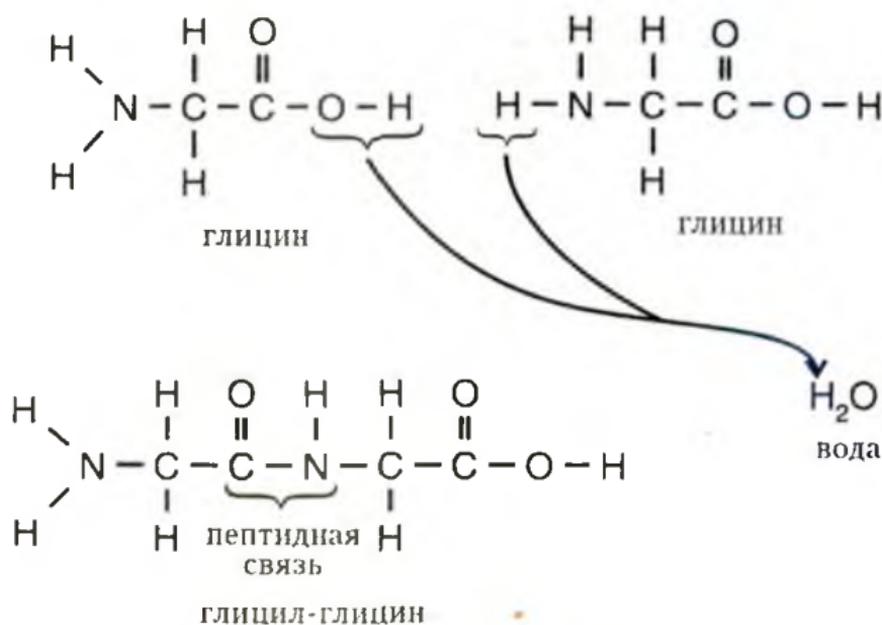


Рис. 27. Объединение аминокислот

каждой из молекул глицина высвобождается по одной валентности, и они тут же образуют друг с другом единую молекулу — глицил-глицин.

Такие соединения аминокислот называются *пептидами*, от греческого «pepto» — варить, переваривать, потому что впервые они были получены из частично переваренного белка. Блок атомов, соединяющий аминокислоты ($-\text{CONH}-$), в котором можно увидеть остатки первоначальных карбоксильной и аминогруппы, называют *пептидной связью*.

Глицил-глицин — это пептид, состоящий из двух аминокислот. Такие пептиды называют, соответственно, дипептидами. У глицил-глицина также имеются с одной стороны карбоксильная группа, а с другой — аминогруппа, так что у него вполне сохраняется способность объединяться с другими аминокислотами — что с одного конца, что с другого, а то и с обоих. Таким образом могут получаться трипептиды, тетрапептиды, пентапептиды и так далее¹.

Пептидными связями может быть объединено сколь угодно много аминокислот. Пептид, составленный из неизвестного числа аминокислот, называется полипептидом, где приставка «поли-» происходит от греческого слова «много».

Предположим, что мы захотим нарисовать в «ломаном» виде множество соединенных между собой молекул глицина. Результат см. на рис. 28. Этот полипептид, состоящий только из остатков глицина, называется полиглицин. Молекула полиглицина в плане сложности и способности прояв-

¹ Приставки «ди-», «три-», «тетра-» и «пента-» происходят от греческих слов «два», «три», «четыре» и «пять». Эти числительные очень широко используются в химической терминологии. Приведенный на рис. 5 октан имеет в своем составе восемь атомов углерода, и приставка «окт-» как раз и означает по-гречески «восемь».

лять разносторонние свойства белка ничем не лучше любой другой макромолекулы, состоящей из одинаковых блоков. Примером природного полипептида, состоящего по большей части из глицина и аланина, является шелк, и простота его структуры очевидна. Единственное свойство, ради которого живые организмы производят шелк, — это его прочность. Можно сказать, что шелк является животным эквивалентом целлюлозы.

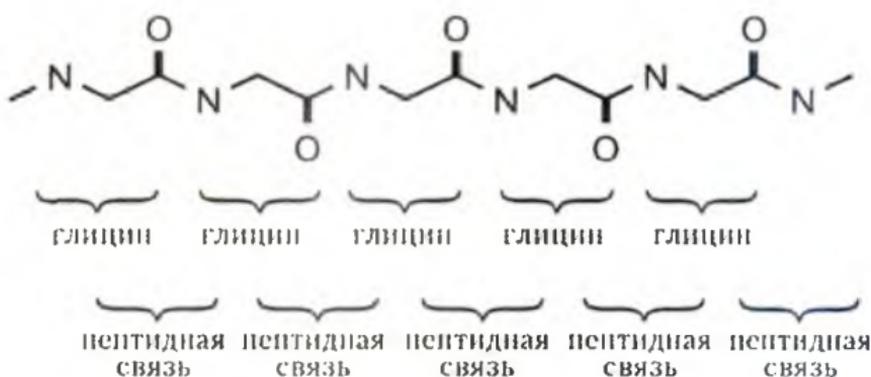
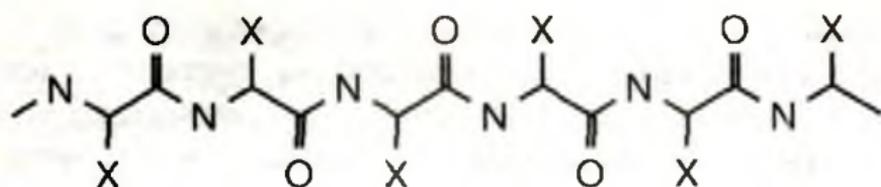


Рис. 28. Полиглицин

Еще один пример — искусственная ткань, нейлон. Он состоит из двух компонентов, один из которых — двухосновная карбоновая кислота (углеродная цепочка с двумя карбоксильными группами по краям), а другой — диамин (углеродная цепочка с двумя аминогруппами по краям). Компоненты эти соединяются с помощью пептидных связей, и у нейлона тоже самым ценным свойством является прочность.

Так что, говоря о многофункциональности, необходимо помнить, что на самом деле во встречающихся в природе полипептидных цепочках всегда имеются 22 различных блока. Такая полипептидная цепочка будет отличаться от полиглицина тем, что в ней через определенные промежутки будут встречаться дополнительные радикалы. Как видно



дополнительные
радикалы

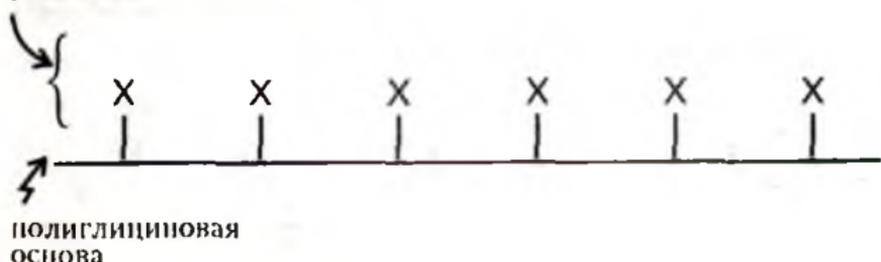


Рис. 29. Полипептидная цепочка в упрощенном отображении

из «ломаного» представления такой полипептидной цепочки на рис. 29, радикалы, обозначенные как X, торчат по очереди в разные стороны.

Так получается, что полипептидная цепочка состоит из двух частей: 1) полиглициновая основа по всей длине цепочки; 2) множество радикалов, отходящих от этой основы. Поскольку нас интересуют именно те качества, которые делают белки столь многофункциональными, общую для всех часть мы будем игнорировать и сосредоточимся на радикалах. Строение полиглициновой основы нам уже известно и неинтересно, так что мы можем теперь представлять ее в виде простой прямой линии. В качестве дальнейшего упрощения радикалы мы будем рисовать торчащими все в одну сторону. Пример такого упрощения я включил в рис. 29.

Часто белковая молекула состоит только из одной полипептидной цепочки. Но иногда в нее входят две полипептидные цепочки и более, соединенные молекулами цистина. Посмотрите еще раз на



Рис. 30. Сочетание полипептидных цепочек

строение молекулы цистина на рис. 23: вы увидите, что у него с обеих сторон имеется по аминокислой группе. Это означает, что один аминокислый край может стать частью одной полипептидной цепочки, а второй край — частью другой, как это показано на рис. 30. Получается, что две полипептидные цепочки соединены дисульфидной связью. Эту дисульфидную связь легко разрушить с помощью химических реакций, не затрагивающих сами полипептидные цепочки, — и их тогда можно изучать отдельно. Когда Фишер установил природу полиглициновой основы и таким образом закрыл эту часть вопроса, химики сконцентрировали все свое внимание на радикалах — то же самое сейчас предстоит сделать и нам.

Глава 5

ФОРМА БЕЛКОВ

ЧИСЛО И ПОРЯДОК

Радикалы имеют широкий ряд свойств. Некоторые — например, радикалы тирозина и триптофана — большие и громоздкие, другие, как у аланина и серина, — маленькие. В одних радикалах имеется гидроксильная группа, как, например, у треонина, в других такой группы нет; одни, как радикалы аспарагиновой или глутаминовой кислот, несут отрицательный электрический заряд, другие, как у лизина и аргинина, — положительный, большинство же нейтральны.

В результате каждая белковая молекула имеет на всей своей протяженности массу различных отростков, одни из которых велики, другие — малы, в одних местах заряжены отрицательно, в других — положительно, и так далее.

С этой точки зрения становится понятен механизм работы антител. Антитело к конкретному агенту — это белок, форма радикалов которого в точности подстроена под форму радикалов чужеродного белка, или вируса, или ключевого участка на поверхности бактерии. Эта подстройка может заключаться в противопоставлении отрицательного заряда положительному, что приведет к взаимному притя-

жению радикалов антитела и чужеродной молекулы. Или массивный фрагмент одного белка будет соответствовать «провалу» в структуре другого. Так или иначе, антитело и его жертва тесно связываются, образуя единую безвредную для организма комбинацию. Разумеется, антитело, выработанное под конкретный белок, не будет работать в отношении другого, лишь только расхождение в их структуре достигнет определенного уровня.

Нетрудно также понять и как работает фермент. Он должен иметь такую форму радикалов, что оба вещества, реакцию которых ему суждено катализировать, займут соседствующее положение в образовавшихся нишах. Будучи, так сказать, официально представленными друг другу подобным образом, они вступят в нужную реакцию и покинут любезно предоставленную им площадку, освобождая ее для следующей пары. В результате реакция в целом будет протекать гораздо быстрее, чем в отсутствие фермента. И разумеется, фермент, подходящий для одних реагентов, не будет годиться для других.

Таким образом, становится ясно, что ключ к пониманию деятельности белков лежит в глубоком изучении рисунка их радикалов. Не то чтобы идеальное знание всех возможных сочетаний ответило бы прямо уж на все вопросы — наверное, нет, не ответило бы. Но отсутствие знаний об этих формах точно оставит без ответа любые вопросы. Так что изучение форм сочетаний радикалов является, как минимум, необходимым шагом.

«Атаку на формы» можно предпринять в три этапа. Раз уж я взялся проводить аналогию между молекулярной структурой и человеческим языком, то продолжу ее и для объяснения этих трех этапов.

На первом этапе следует разобраться, какие именно аминокислотные блоки присутствуют в

молекуле конкретного белка. Это равносильно установлению списка слов в предложении. Замена одного-единственного слова может изменить смысл всего высказывания, вот вам пример:

Джон ударил Джима только в глаз.

Джон ударил Джима только в мечтах.

Одно слово изменено — а смысл меняется совершенно.

Когда набор составляющих белок аминокислот известен, на втором этапе необходимо установить, в каком порядке они следуют в полипептидной цепочке.

Это равносильно установлению порядка слов в предложении. Перестановка слов тоже способна достаточно сильно повлиять на общий смысл фразы. Вот смотрите:

Джон ударил Джима только в глаз.

Джон только ударил Джима в глаз.

Джон ударил в глаз только Джима.

Только Джон ударил Джима в глаз.

А ведь можно пойти в перестановках и дальше:

Джим ударил Джона только в глаз.

...И так далее.

И наконец, есть и третий вид изменений, который заслуживает краткого предисловия.

Полипептидная цепочка может немного изгибаться. В таком изогнутом положении ее удерживают слабые силы электрического напряжения, возникающие, когда атом водорода попадает между двух близко расположенных атомов азота или кислорода или между одним атомом азота и одним атомом кис-

лорода. Такая связь называется *водородной* связью, поскольку центральную роль в ней играет атом водорода.

Пока атом водорода остается нетронутым, полипептидная цепочка сохраняет свой изгиб и радикалы образуют именно такую форму, которая нужна, чтобы белок обладал свойствами определенного антитела, фермента или другого функционального вещества.

Практически любое травматическое воздействие, даже легкий нагрев, способно разрушить хрупкие водородные связи. Когда это происходит, полипептидная цепочка теряет единственно верную форму; а когда рельеф радикалов изменяется, белковая молекула уже не может больше выполнять свои функции. Именно поэтому белки так легко денатурировать, и денатурация их оказывается необратимой.

Итак, третий этап изучения формы белка — это установление всех складок и изгибов, существующих в полипептидной цепочке. В рамках нашей аналогии со словами и предложениями это будет равносильно установлению контекста фразы. Так, утверждение о том, что

Джон только ударил Джима в глаз,

произведет совершенно разное впечатление в зависимости от того, идет ли речь о двух молодых боксерах на ринге или о двух пожилых профессорах на собрании.

После того как Фишер установил природу полипептидной основы, химики еще на протяжении целого поколения продолжали решать загадку формы белков без особого успеха. Только в 1935 году, как уже упоминалось, была открыта последняя аминокислота. Однако и когда все аминокислоты стали

известны, даже первый из трех описанных нами этапов все равно оставался недоступным для осуществления. Разложить молекулу белка на все составляющие ее аминокислоты несложно, но вот аккуратно разобраться с выявленной смесью инструментарий химиков 1930-х годов не позволял. И в начале 1944 года с точностью еще нельзя было сказать, сколько тех или иных аминокислот входят в состав определенной белковой молекулы, а решения второго и третьего этапов загадки даже и не предвиделось.

Но в 1944 году на сцене появляется нововведение — фильтровальная бумага.

ФОРМА: КРАТКАЯ ВЕРСИЯ

Двое английских биохимиков, А. Мартин и Р. Синг, изобрели технологию, при которой смесь аминокислот, полученную в ходе распада определенной молекулы белка, наносили на пористую фильтровальную бумагу и высушивали после этого. Затем край бумаги опускали в органическую жидкость, которая, поднимаясь по капиллярам, медленно пропитывала весь лист снизу доверху. Опустите уголок промокашки в стакан с водой, и вы наглядно убедитесь в том, как действует капиллярность.

По мере того как жидкость поднимается через область с высохшим пятном смеси аминокислот, она протягивает с собой эти аминокислоты. Каждая аминокислота протягивается со свойственной только ей скоростью, и таким образом их все можно отделить друг от друга. Разработать методы идентификации аминокислот после того, как они займут каждая свое место на листе бумаги, оказалось уже делом несложным.

Технология эта получила название *бумажная хроматография*, и она впервые позволила с точностью определять все аминокислоты, входящие в состав того или иного белка. Таким образом завершился первый этап разгадки строения белка, и начиная с конца 40-х годов XX века был установлен аминокислотный состав многих белков¹.

Но это был только первый этап. Сразу же началась работа над вторым. Как только технология Мартина—Синга получила широкое распространение, английский биохимик Фредерик Сенгер решил и проблему второго этапа.

Он избрал метод частичного разложения белковой молекулы. Вместо того чтобы окончательно разбивать ее на аминокислоты, он прерывал процесс после получения коротких пептидов, по две-три аминокислоты в каждом. Эти маленькие пептиды химик подвергал методу бумажной хроматографии, разделял их на группы и работал дальше с каждой группой отдельно. Постепенно ему удалось установить порядок следования аминокислот в каждой из коротких пептидных цепочек (работа кропотливая, но выполнимая), а затем он методично вычислил, каким именно образом аминокислоты должны были быть составлены в цепочку, чтобы при распаде этой цепочки получились именно такие пептиды, и никаких других. Так к 1953 году Сенгер установил точный порядок следования аминокислот в молекуле белка *инсулин*².

Американский биохимик Винсент дю Виньо с помощью методики Сенгера определил точное строение еще двух белковых молекул — окситоцина и вазопрессина. Это оказались на удивление простые

¹ За изобретение этой технологии Мартин и Синг получили в 1952 г. Нобелевскую премию в области химии.

² За что и получил в 1958 г. Нобелевскую премию.

соединения, так что дю Виньо смог продвинуться на шаг дальше Сенгера — он занялся синтезом и составил аминокислоты вместе в том порядке, который установил в ходе своих экспериментов. В результате получились синтетические молекулы, обладавшие всеми свойствами и выполнявшие все функции природных белков. Это было самое лучшее доказательство всех теорий строения белка, которые выдвигались со времен Фишера¹.

Так был преодолен и второй этап решения проблемы, и теперь давайте остановимся и рассмотрим результаты. Начнем с вазопрессина, одного из двух белков, синтезированных дю Виньо.

Вазопрессин принадлежит к классу веществ, называемых *гормонами*. Он производится отдельным органом (задней долей гипофиза — железы, расположенной у основания головного мозга) и вбрасывается в кровоток. Как и все гормоны, он в небольших количествах серьезно влияет на всю биохимию организма, в частности — повышает кровяное давление и регулирует почечную деятельность, предотвращая обезвоживание. Если вазопрессин вырабатывается организмом в недостаточных количествах, то развивается заболевание, именуемое несахарным диабетом, при котором больной выделяет в чрезмерном количестве мочу и все время хочет пить.

Дю Виньо выяснил, что бычий вазопрессин состоит из восьми различных аминокислот. Вот их список: 1) аргинин, 2) аспарагин, 3) цистин, 4) глютамин, 5) глицин, 6) фенилаланин, 7) пролин и 8) тирозин.

В процессе установления порядка их следования химик обнаружил, что два аминокислых учас-

¹ И эта работа произвела такое впечатление, что дю Виньо стал нобелевским лауреатом в области химии в 1955 г., прямо в год совершения своего открытия, в то время как Сенгеру пришлось ждать оценки своих более общих работ еще три года.

тка молекулы цистина находятся на разных участках полипептидной цепочки, так что цепочка эта на одном своем участке изгибается, создавая петлю, удерживаемую дисульфидной связью. Кроме того, выяснилось, что молекула глицина находится на незагнутом участке цепочки и что карбоксильная группа этой аминокислоты видоизменена до состояния амидной группы (такая модификация глицина носит название *глицинамид*). Упрощенная формула бычьего вазопрессина, на которой обозначены только радикалы, приведена на рис. 31.

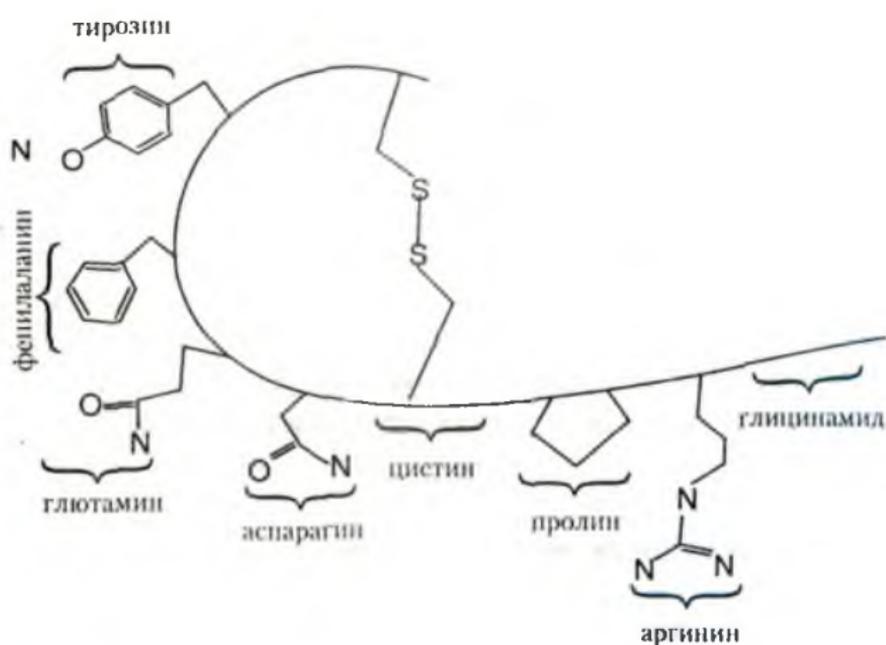


Рис. 31. Бычий вазопрессин

Кроме вазопрессина, задняя доля гипофиза производит также окситоцин — второй синтезированный дю Виньо белок. Он тоже состоит из восьми аминокислот, и шесть из них — те же, что в вазопрессине, а различия состоят в том, что вместо фенилаланина в окситоцине присутствует изолейцин, а вместо аргинина — лейцин. Упрощенная формула окситоцина приведена на рис. 32.

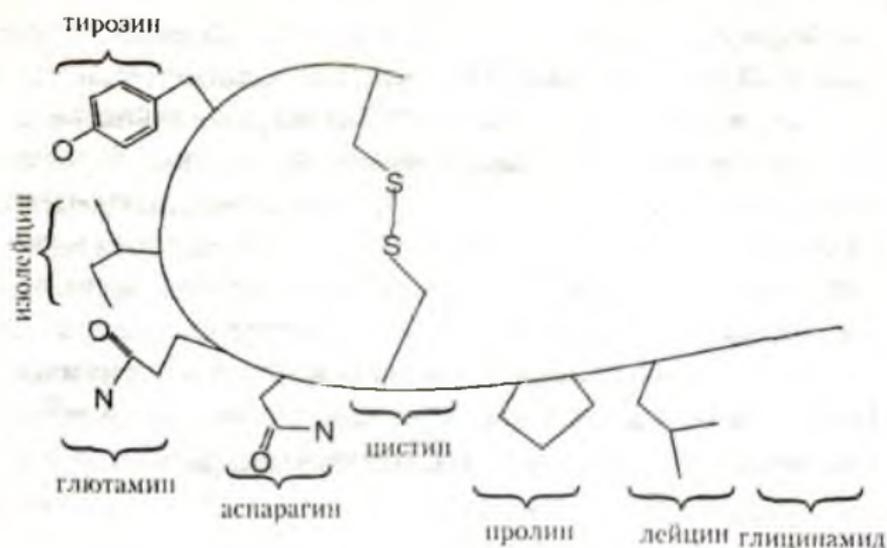


Рис. 32. Бычий окситоцин

Если сравнить формулы на рис. 31 и 32, то видно, что различаются они только тем, что в молекуле окситоцина отсутствуют имеющиеся в вазопрессине бензольное кольцо и трехазотная гуанидиновая комбинация. Разница кажется незначительной, но влияние ее на функции этих белков огромно. Окситоцин не поднимает кровяного давления, как вазопрессин, и не оказывает такого спасительного действия на больных, страдающих несхарным диабетом. Зато он вызывает сокращение гладких мышц, особенно матки, так что может служить полезным инструментом для стимулирования родов.

Почему замена двух радикалов приводит к таким разительным функциональным отличиям — до сих пор неясно. Однако замена двух радикалов из восьми — вполне масштабная в процентном соотношении. Менее весомые изменения не вызывают потерь функциональности. Так, например, в вазопрессине свиньи семь из восьми аминокислот идентичны тем, что обнаруживаются в бычьем, и расположены в том же порядке. Единственное различие: в бычьем ва-

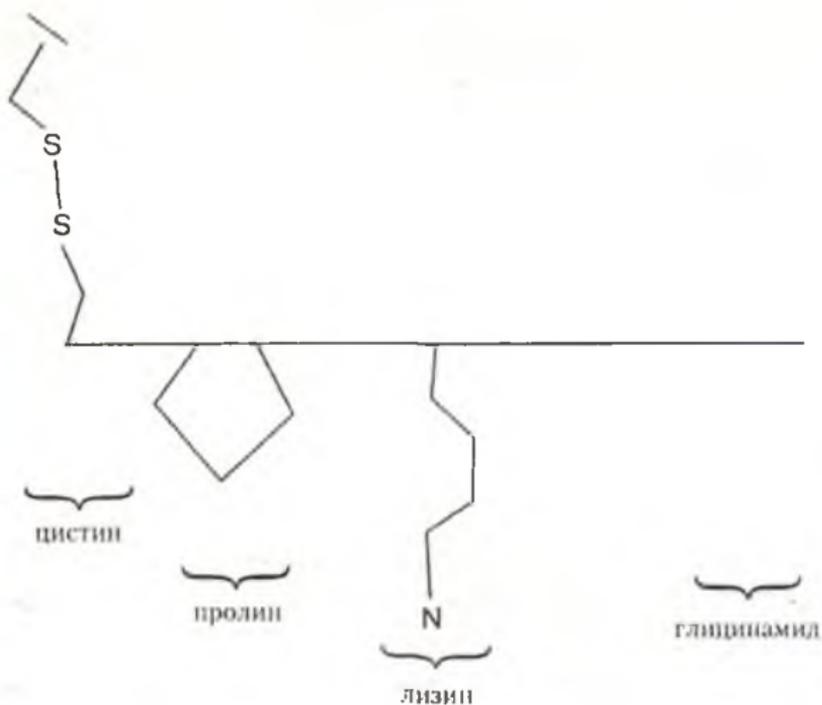


Рис. 33. Свиной вазопрессин: «хвостовой» участок

зопрессине есть аргинин, в свином — лизин. Чтобы продемонстрировать эту разницу, изобразим «хвост» молекулы — участок вне цистиновой петли (рис. 33). Как видите, различие гораздо меньше, чем между вазопрессинном и окситоцином. В свином вазопрессине сохраняется бензольное кольцо, которого недостает в окситоцине. Кроме того, он не утратил всех трех атомов азота, которые имеются в бычьем вазопрессине, но отсутствуют в окситоцине. При замене аргининового радикала на лизиновый один атом азота в радикале все равно сохраняется. В итоге разница не настолько велика, чтобы повлиять на функциональность белка. Как свиной, так и бычий вазопрессин в равной степени способны облегчать страдания больных несахарным диабетом.

Можно провести аналогию между тремя маленькими молекулами гормонов и тремя восьмисловными предложениями:

1. Джон Джоунс больно ударил Мэри Смит в глаз.
2. Джон Джоунс нежно поцеловал Мэри Смит в глаз.
3. Джон Джоунс нежно поцеловал Мэри Смит в глаза.

Во втором предложении я изменил два слова из первого, и смысл его полностью изменился. Джон Джоунс превратился из грубияна в героя-любовника, и реакция Мэри Смит в этих случаях наверняка была разной. Такой же представляется и разница между вазопрессином и окситоцином.

Третье предложение одним словом — «глаза» — отличается от второго. Тем не менее, смысл третьего и второго предложения практически одинаков. Такова же и разница между бычьим и свиным вазопрессином.

Однако некоторая разница между вторым и третьим предложениями все же имеется, хоть ее и недостаточно для общего изменения смысла. Третье предложение подразумевает, как минимум, два поцелуя и тем самым говорит о более теплых чувствах или более близких отношениях. В той же мере можно сказать, что если химические механизмы, действующие в гипофизе свиньи, производят продукт, отличающийся от продукта гипофиза коровы, то, значит, механизмы эти должны чем-то различаться, пусть даже функции этих продуктов и совпадают.

ФОРМА: ПОЛНАЯ ВЕРСИЯ

Разницу в структуре игнорировать нельзя, даже несмотря на отсутствие при этом разницы функциональной. Почему — я сейчас объясню на примере инсулина, первого белка, в отношении которого

был осуществлен второй этап установления структуры.

Инсулин — это гормон, вырабатываемый определенными клетками поджелудочной железы. Его присутствие необходимо на одном из участков химической цепи расщепления организмом сахара с целью получения энергии. Если в организме недостаточно инсулина, распад сахара замедляется и развивается тяжелое заболевание, известное как сахарный диабет.

Молекула инсулина устроена чуть посложнее, чем окситоцин или вазопрессин. Она содержит пару полипептидных цепочек, скрепленных между собой дисульфидными связями. Их называют «цепь А» и «цепь В». Цепь А состоит из 26 аминокислот, а цепь В — из 30. Часть цепи А формирует петлю благодаря дисульфидной связи молекулы цистина, как это происходит в вазопрессине и окситоцине. В эту петлю входят, помимо самой молекулы цистина, еще три аминокислоты.

Исследованию подвергались молекулы инсулина, производимые поджелудочной железой самых разных животных, и во всем они, за исключением дисульфидной петли, совпадали до мелочей. Очевидно, любое изменение в порядке или номенклатуре аминокислот, не входящих в дисульфидную петлю, лишает инсулин функциональности. Однако три аминокислоты, входящие в петлю, могут видоизменяться от одного вида животных к другому, и это не влияет на функцию, выполняемую инсулином. Варианты показаны на рис. 34.

Раз эти изменения не влияют на функциональность инсулина, то что нам до них? Понятно, что для ученого, занимающегося химией белков, они в любом случае представляют теоретический интерес, но имеют ли они практическое значение? Как ни странно, да, имеют.

Как правило, введение инсулина не вызывает формирования антител. Это очень хорошо, потому что больным, страдающим сахарным диабетом, требуются периодические инъекции инсулина, и было бы нежелательно каждый раз получать вспышку иммунной реакции в ответ на введение чужеродного, но столь необходимого белка. Однако в некоторых случаях у больных может развиться индивидуальная реакция такого рода на инсулин, полученный от крупного рогатого скота, и приходится прекращать инъекции. Однако обычно следует только сменить бычий инсулин на свиной. Двухпроцентной разницы между этими препаратами недостаточно, чтобы повлиять на функциональность лекарства, но вполне достаточно, чтобы антитела для него требовались уже другие. Организм, готовый в любой момент начать выработку антител против бычьего инсулина, не вырабатывает их в ответ на свиной, и его вполне можно применять.

После всего вышеизложенного может показаться, что абсолютная адекватность аминокислотных соединений не имеет особого практического значения. Да, скажем, в вазопрессине спокойно можно заменить одну аминокислоту из восьми (12%), и это никак не скажется на его функциональности. То же самое можно сделать с тремя аминокислотами из пятидесяти в инсулине (6%). Условия кажутся вполне либеральными?

Ну, в какой-то степени это так и есть — но не всегда настолько.

Давайте рассмотрим гемоглобин — белок красных кровяных телец, разносящий кислород. Я уже упоминал его в данной книге. Нормальные молекулы гемоглобина, встречающиеся практически у всех людей, имеют общее название «гемоглобин А».

Существуют люди (к счастью, их немного), чей организм вырабатывает аномальный гемоглобин. В

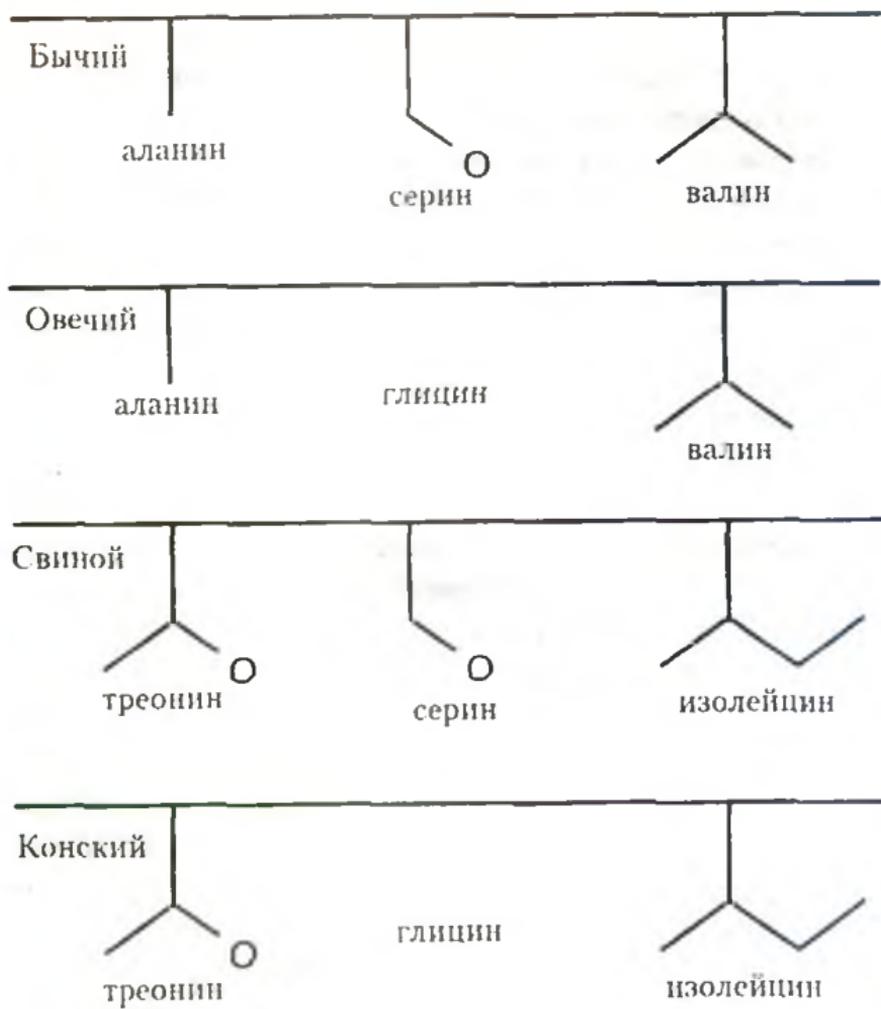


Рис. 34. Разновидности инсулина

качестве двух примеров аномального гемоглобина можно привести гемоглобин *S* и гемоглобин *C*. Они хуже впитывают кислород, чем гемоглобин *A*. Далее, при определенных обстоятельствах аномальный гемоглобин может кристаллизоваться внутри красных кровяных телец, повреждая при этом их мембрану. Поэтому жизнь красных кровяных телец с аномальным гемоглобином короче, чем телец с гемоглобином *A*. Если наряду с гемоглобином *C* или *S* организм человека производит и гемоглобин *A* — такой человек остается практически здо-

ровым, но если аномальный гемоглобин — это все, что может производить организм, то его хозяин обречен на раннюю смерть.

Молекула гемоглобина в десять раз крупнее молекулы инсулина. Она содержит 574 аминокислоты, распределенные между четырьмя полипептидными цепочками, удерживаемыми вместе дисульфидными связями и силой электрического притяжения. Две одинаковые «альфа-цепочки» из 141 аминокислоты каждая, а две другие — одинаковые же «бета-цепочки», каждая из 146 аминокислот. В состав одной из этих пар включена в определенном месте глютаминовая кислота: если ее в обеих цепочках вдруг заменит валин, то вместо гемоглобина *A* получится гемоглобин *S*, а если лизин — то гемоглобин *C*. Все остальные пятьсот с лишним аминокислот молекулы остаются при этом теми же самыми и на тех же местах (по крайней мере, об обратном нам ничего не известно). И выходит, что разница на две аминокислоты в одном-единственном белке, в котором их 574, — это грань между здоровой жизнью и ранней смертью.

Из этого следует, что форма белка крайне важна, вплоть до малейшей детали, и ни на какой «допуск» полагаться нельзя.

Начиная с 1953 года, когда начал решаться второй этап задачи, с подобной же тщательностью были разобраны еще несколько белков, в том числе и более сложных. В полипептидных цепочках вазопрессина и окситоцина всего восемь аминокислот, в самой длинной цепочке инсулина — тридцать. Но уже в 1960 году было рассчитано положение всех аминокислот в ферменте, получившем название *рибонуклеаза*, в составе которого — цепочка длиной в 214 аминокислот, изогнутая несколькими сложными петлями под воздействием не менее четырех дисульфидных внутренних связей.

В общем, уже нет никаких сомнений, что воспроизвести на уровне состава и очередности аминокислот теперь можно любой белок, имея достаточный запас самого белка в чистом виде, а заодно — времени и терпения. Но как же третий этап? Что мы можем сказать о трехмерных изгибах полипептидных цепочек под воздействием водородных связей?

Сейчас решена уже и эта проблема. В конце 1950-х годов английский химик Джон Кендрю, совместно с Максом Фердинандом Перуцем, химиком австрийского происхождения, занимался изучением белка под названием *миоглобин*, который обнаружили в мышцах. Он способен переносить кислород, как и гемоглобин, однако размером — в четыре раза меньше. В состав этого белка входит одна пептидная цепочка и одна железосодержащая гемогруппа, а в гемоглобине и то и другое представлено четырежды. Но дело в том, что единственная полипептидная цепочка миоглобина, состоящая примерно из 150 аминокислот, не является всего лишь «фрагментом гемоглобина». Нет, она имеет абсолютно другое строение.

Кендрю подверг кристаллы миоглобина исследованию методом рентгеновской кристаллографии (я еще расскажу подробнее об этой методике исследований) и со временем смог установить точное положение каждой его частицы. К 1959 году он сумел создать трехмерную модель белка, определив положение каждого атома, включая атом железа¹.

Ныне представляется, что при наличии времени, терпения и достаточного количества исследуемого вещества в кристаллической форме можно установить трехмерную модель любого белка. Резюмируя, можно сказать, что на данный момент все

¹ За эту работу Кендрю и Перуц удостоились в 1962 г. Нобелевской премии в области химии.

три этапа решения задачи успешно преодолены — как минимум, принципиально.

Конечно, впереди еще немало работы. Однако химики — исследователи белков полны оптимизма, и их можно понять, учитывая, какой значительный прогресс был проделан с момента изобретения метода бумажной хроматографии — то есть менее чем за двадцать лет!

ФОРМА БЕЛКОВ: ПОТЕНЦИАЛ

Но не получается ли, что в отношении формы белков мы увлеклись не тем делом? Нам известно, что изменение в одну аминокислоту имеет огромное практическое значение, но наберется ли столько изменений, чтобы ими можно было объяснить все бесконечное множество ферментов, антител и прочих веществ? Вернувшись к нашей аналогии, мы увидим, что в английском языке существует бесконечное множество предложений, но для их составления используется несколько десятков тысяч слов. Что представлял бы собой английский язык, будь в нем лишь двадцать два слова?

С другой стороны, английский язык имеет то ограничение, что слова могут использоваться лишь в определенных сочетаниях. Можно сказать: «Трава, которую ест бык, — зеленая», но нельзя: «Ест трава зеленая бык которую». Сказать-то можно, но это уже не будет фраза английского языка. Практически любая перестановка слов в английском языке с большой вероятностью приведет к разрушению фразы¹.

¹ К русскому языку это относится в меньшей степени, за счет наличия морфологии окончаний он позволяет гораздо больше свободы положения слов в предложении. (Примеч. пер.)

А вот аминокислоты в белковых молекулах можно располагать в любой очередности.

Давайте рассмотрим, что это значит, на примере простого белка из восьми аминокислот, такого, как вазопрессин или окситоцин. Пронумеруем эти восемь аминокислот: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8. Итак, сколько же существует возможных сочетаний? Или, что то же самое, — сколько чисел можно написать с использованием восьми цифр от 1 до 8?

Начать придется с одной из цифр — с любой. То есть мы имеем восемь вариантов первой позиции. Соответственно, на вторую позицию мы можем поместить уже только одну из семи оставшихся. То есть мы получаем уже $8 \times 7 = 56$ комбинаций, это только для двух первых позиций. Для каждой из этих 56 комбинаций далее имеется выбор между шестью оставшимися цифрами, соответственно, количество комбинаций для трех первых позиций равняется $8 \times 7 \times 6$. Если продолжить эти рассуждения до их логического завершения, то мы получим полное количество возможных комбинаций из восьми цифр (или восьми аминокислот), равное $8 \times 7 \times 6 \times 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 1$. В целом получится 40 320 вариаций.

Получается, что из одних только восьми аминокислот, из которых состоит вазопрессин, можно составить еще 40 319 белков, свойства каждого из которых будут в чем-то уникальными.

Чем длиннее пептидные цепочки, тем более впечатляющей становится общая ситуация. Предположим, что у вас имеется цепочка из 30 аминокислот, как в инсулине. Разумеется, она состоит не из 30 разных аминокислот, длина ее обусловлена возможностью повтора элементов, что несколько сокращает количество вариантов их расположения. То есть если, допустим, в цепочке два глицина — на 4-й и на 14-й позициях — и их поменять местами, молекула останется той же самой.

Но пусть даже такая цепочка длиной в 30 аминокислот состоит всего из 15 различных соединений (в инсулине — близко к тому), то выходит, что число возможных комбинаций макромолекулы с такими исходными данными — около 8 000 000 000 000 000 000 000 000 (восемь октиллионов).

Если же речь идет о пептиде длиной в 140 аминокислот (таков, например, гемоглобин), о котором известно только, что он состоит из 20 различных аминокислот, представленных каждая по семь раз, то мы насчитаем там столько возможных комбинаций, что я даже побоюсь записывать здесь это число. Для желающих сделать это самостоятельно подсказываю: начать надо с цифры 135, а потом дописать после нее 165 нулей. Это число сильно превышает количество атомов в обозримой Вселенной.

Вот и ответ на наш вопрос. Из двадцати двух аминокислот можно составить невероятное множество белков для любых целей. Аминокислотных радикалов вполне достаточно для объяснения всего разнообразия белков; на самом деле, их хватило для появления даже такого сложного и хрупкого феномена, как жизнь.

Их даже более, чем достаточно. Так, из всех 40 320 возможных вариантов вазопрессина организм производит только один. Из восьми октиллионов инсулинообразных полипептидов — тоже всего один!

Так что теперь впору задаться вопросом не о том, где организм берет все необходимое ему разнообразие, а о том, как ему удастся полученное разнообразие ограничивать и удерживать под контролем.

И именно этим вопросом мы сейчас и займемся.

Глава 6

ПОИСКИ КОДА

ЧЕРТЕЖИ

Если клетка занимается производством ферментов путем создания одной-единственной полипептидной цепочки (и никакой другой!) из практически неограниченного числа возможных вариантов, то значит, что где-то внутри самой клетки имеется «руководство» по тому, как это делать. Невозможно поверить, что такая цепочка получается каждый раз случайным образом.

Скажем, если перед строителем поставить задачу построить точную копию некоего дома, то он не бросится сразу копать и таскать. Он либо будет периодически бегать во время строительства между своим детищем и его оригиналом, либо потребует подробные чертежи последнего.

Что касается работы клетки, то для постоянной сверки с оригиналом потребовалось бы, чтобы каждая последующая белковая молекула воспроизводилась по предыдущей, так сказать, аминокислота за аминокислотой. Но какие бы условия ни создавали, какие бы сырьевые материалы, ферменты и специальные соединения ни добавляли в смесь, до сих пор ни одному биохимику не удалось заставить белковую молекулу реплицироваться.

Единственные объекты в клетке, способные реплицироваться, — это хромосомы, и жизнь каждого живого существа начинается именно с них. Поэтому логично предположить, что именно в самих хромосомах и содержатся «чертежи» для производства белка.

Собственно, именно это предположение лежало в основе всей хромосомной теории наследственности, которая получила распространение в начале XX века, и с годами предположение это становилось все уверенней. О «гене голубоглазости» говорилось уже как о чем-то само собой разумеющемся, но дело в том, что у самого-то гена голубых глаз нет и он их даже не производит напрямую. Он может лишь содержать инструкцию о том, как производить определенную полипептидную цепочку, которой суждено стать неким конкретным ферментом, который, в свою очередь, катализирует производство того или иного пигмента, а уже этот пигмент и придаст глазам тот цвет, о котором идет речь. В итоге мы получаем «физическую характеристику», но непосредственной работой гена является лишь производство определенного белка.

Только в 40-х годах XX века были наконец получены более-менее веские доказательства в пользу данной теории. В 1941 году Джордж Бидл и Эдуард Тейтем начали серию экспериментов над хлебной плесенью. Дикий штамм этого грибка можно заставить расти в среде, содержащей сахар и неорганические соли. В состав солей входили соединения азота, из которого плесень и получала материал для построения необходимых ей аминокислот. Ни одной аминокислоты в готовом виде в питательную среду не добавлялось.

Бидл и Тейтем подвергли споры плесени воздействию радиации. Еще в 1926 году Герман Мюль-

лер доказал, что радиация каким-то образом воздействует на гены и способствует возникновению мутаций, и именно так и произошло с подопытным материалом Бидла и Тейтема. В ходе экспериментов один из облученных штаммов, «отказавшись» размножаться в обычной среде, вполне нормально продолжал размножение в случае добавления в питательную среду определенной аминокислоты — скажем, лизина.

Очевидно, облученные споры потеряли способность самостоятельно производить лизин из неорганических азотных соединений. Дефицит лизина сделал размножение микроба невозможным, однако, получив лизин в готовом виде, плесень продолжила размножение как ни в чем не бывало.

Естественно было предположить, что споры утратили способность производить некий фермент, катализирующий одну из реакций, приводящих в итоге к образованию лизина. Причиной тому, очевидно, послужило повреждение радиацией некоего определенного гена. В ходе долгой серии экспериментов Бидл и Тейтем пришли к твердому убеждению, что каждый ген имеет своей единственной задачей производство одного конкретного фермента. Схема этой теории: «один ген — один фермент»¹.

Когда такая теория впервые была провозглашена, научная общественность восприняла ее с недоверием, но сейчас большинство ученых склоняются к ее принятию с тем уточнением, что в тех случаях, когда фермент состоит более чем из одной полипептидной цепочки, за каждую из цепочек может отвечать отдельный ген, так что правильнее было бы

¹ Мюллер получил в 1946 г. Нобелевскую премию за свою первоначальную работу в области мутаций и радиации, а Бидл и Тейтем за свои исследования хлебной плесени — часть Нобелевской премии в области медицины и физиологии за 1958 г.

провозглашать эту схему так: «один ген — одна полипептидная цепочка»¹.

С этой точки зрения набор хромосом, с которого начинается жизнь каждой оплодотворенной яйцеклетки, представляет собой информацию о наборе ферментов, примерно равном по количеству набору имеющихся в них генов. В последние годы за этим «набором чертежей» закрепилось название «генетический код», и надо сказать, что ни одно словосочетание не врывалось в научный лексикон с такой стремительностью, за исключением только разве что «расщепления атома».

ЗАКАТ БЕЛКА

Но что мы имеем в виду, говоря о том, что «хромосомы и гены являются носителем генетического кода»? Как они его «несут»? В виде каких символов он там «записан»?

Первое предположение заключалось в том, что кодирование осуществляется структурой белка, составляющего каждый ген. Казалось вполне естественным, что только сам белок может быть достаточно сложной молекулой, чтобы содержать информацию о том, как создавать белковую молекулу. Предположим, что каждый ген имеет в своем составе полипептидную цепь, в точности соответствующую полипептидной цепочке того фермента, за синтез которого отвечает. Таким образом, ген можно считать «шаблоном фермента», передавае-

¹ В данный момент, по завершении проекта по расшифровке генома человека, эта схема признана устаревшим представлением. Выяснилось, что за счет определенных механизмов, позволяющих кодировать несколько белков в одном гене, в геноме человека в среднем каждый ген кодирует по три белка — или, вернее, три полипептидные цепочки. (Примеч. пер.)

мым из клетки в клетку и из организма в организм по всем поколениям. Путем сверки с данным «шаблоном фермента» клетка может производить бесконечно много единиц такого же фермента.

Такая схема казалась настолько естественной, что даже не подвергалась обсуждению. Однако сейчас мы можем указать на полувекковой давности свидетельство неправоты этой теории.

В 1896 году, когда ученые только-только обратили внимание на хромосомы, немецкий ученый Альбрехт Коссель занялся проведением экспериментов на материале спермы лосося, которая, как и любая другая сперма, является не более чем контейнером для хромосом.

В первую очередь он обнаружил, что значительную часть содержимого спермы лосося составляет нуклеиновая кислота — ее в сперме было в два раза больше, чем белка. И белок оказался не просто в меньшинстве: обнаруженные в сперме довольно маленькие белковые молекулы удивили формулой. Вещество, которое ученый назвал протамином, состояло практически всего из одного вида аминокислоты. Восемьдесят—девяносто процентов протамина — это аргинин¹.

Это крайне примечательный факт, если учесть, что способность макромолекулы кодировать информацию катастрофически снижается, если состав ее прост. Представим себе для примера два пептида: один — из десяти разных аминокислот, а другой — из десяти аминокислот, восемь из которых одинаковы. Количество возможных вариаций первого белка составит 3 628 800, а второго — всего 90. Таким образом, получается, что молекула протамина имеет в 40 000 раз меньший потенциал

¹ За эти исследования Коссель получил в 1910 году Нобелевскую премию в области физиологии и медицины.

несения информации, чем белковая молекула такого же размера, но состоящая из более обширного набора аминокислот.

Конечно, потенциал белкового разнообразия настолько велик, что возможно значительное его ограничение, но крайне странно, чтобы это закладывалось на уровне спермы, информационная нагрузка которой должна быть явно максимальной.

В обычных соматических клетках лосося белковую часть хромосомы составляет протеин под названием «гистон». Это достаточно простой белок, но все же не настолько простой, как протамин. Как же может быть так, что любая клетка организма имеет в своем составе хромосомы, белок которых является более сложным по структуре, чем белок хромосом спермы, являющихся источником структуры всего организма? Предположение, что весь дефицит восполняется яйцеклеткой, отвергалось в свете того факта, что все имеющиеся данные свидетельствовали о равном вкладе отца и матери в наследственность, а отцовская часть передается только с помощью сперматозоидов.

Кроме того, ферменты лосося (как и любого другого живого существа) не являются ни протамином, ни гистоном, то есть копирование их напрямую с белка хромосом невозможно. Все вышеперечисленное справедливо также и для других видов живых существ: белок, содержащийся в хромосомах, а особенно — в хромосомах сперматозоидов, оказывается, как правило, проще, чем белок, составляющий ферменты.

А вот содержащаяся в сперме рибонуклеиновая кислота, как показывают все исследования со времен Коссея, вполне сходна с нуклеиновой кислотой обычных клеток.

Существовало представление, что при «упаковывании» хромосом в сперматозоид организм отсе-

кает от них все, что только можно отсечь. Сперматозоиду ведь важно как можно скорее добраться до ждущей его яйцеклетки, и неудивительно, что в его интересах путешествовать налегке. Какая же часть хромосомы должна в таком случае передаваться в неизменном виде? Только та, что несет в себе генетический код! А какая часть будет передаваться в сокращенном и упрощенном виде? Да, пожалуй, все остальное... В таком представлении логично предположить, что носителем генетического кода является нуклеиновая кислота, а не белок.

Однако как это ни ясно задним умом, в течение полувека после работ Косселя для химиков это вовсе не казалось очевидным. Принято было смотреть свысока на молекулы нуклеиновой кислоты как на слишком простые и маленькие. Даже упрощенные белки все еще считались более сложными соединениями, чем нуклеиновые кислоты, — никому не приходило в голову переключить внимание на них.

Так что химики зациклились на работе с белками в надежде, что чрезмерной простоте протаминов найдется какое-то объяснение и что они в конечном итоге окажутся в достаточной степени сложными соединениями.

Но теорию белкового кода так ничто и не спасло. Вместо этого очередное открытие оказалось последним гвоздем, заколотившим крышку ее гроба.

У одной бактерии, возбудителя пневмонии, есть два штамма. Клетки бактерий одного из них покрыты гладкой сахарообразной пленкой — этот штамм обозначается буквой *S*. Клетки бактерий другого штамма пленки не имеют, и этот штамм обозначается буквой *R*.

В 1928 году выяснилось, что если партию убитых кипячением бактерий штамма *S* добавить в колонию живых бактерий штамма *R*, то в результате появятся живые бактерии штамма *S*!

Мертвые S + Живые R \rightarrow Живые S

Предположить, что мертвые бактерии S ожили, было просто немыслимо, поэтому осталось только сделать вывод, что живые бактерии R превратились в живые бактерии S , и причиной тому послужило нечто, имеющееся в мертвых бактериях S .

Самым верным казалось предположение о том, что бактерии S обладают неким геном, который управляет выработкой фермента, необходимого для формирования оболочки, а у бактерий R такого гена нет, а значит — нет и фермента, и оболочки.

Однако в мертвых бактериях S этот ген никуда не делся, и, когда мертвые бактерии S добавили в колонию живых бактерий R , некоторые бактерии штамма R каким-то образом извлекли этот ген из их тел и приобрели таким образом способность формировать оболочку, то есть фактически стали принадлежать к штамму S .

В 1931 году выяснилось, что добавление мертвых бактерий в нетронутом виде тоже не является обязательным для превращения R в S . Того же самого удалось добиться с помощью экстракта бактерий. Получается, что и экстракт мог содержать необходимый ген.

Появилась надежда, что этот экстракт можно будет очищать дальше — до тех пор, пока не будет выделен сам ген. В 1944 году этот уровень был достигнут, и природа химического носителя гена поразила химиков как удар грома. Трое ученых из Института Рокфеллера — Освальд Эйвери, Колин Мак-Леод и Маклин Мак-Карти — продемонстрировали, что носителем гена является нуклеиновая кислота, и только она. Им удалось превратить бактерии штамма R в бактерии штамма S с помощью одного лишь раствора нуклеиновых кислот, без всяких белков!

Позже появились и другие примеры превращения бактерий одного штамма в бактерии другого, и в каждом случае веществом, производившим подобную трансформацию, была нуклеиновая кислота.

Так что сомнений не оставалось: носителем генетического кода является только нуклеиновая кислота.

ВОСХОД НУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Если у биохимиков и оставались еще какие-то былые сомнения в том, что нести характеристики всего живого может нечто иное, нежели белок, то эксперименты, проведенные в начале 1950-х годов на материале вирусов, окончательно их развеяли.

После Второй мировой войны производство электронных микроскопов дошло до такого уровня, когда этот инструмент стал, во-первых, вполне надежным, а во-вторых, доступным по цене для средней научной лаборатории. Электронные микроскопы, чьи увеличительные возможности в значительной степени превышали возможности обычных оптических микроскопов, впервые позволили воочию лицезреть вирусы, что резко увеличило интерес к их изучению.

Оказалось, что вирусы состоят обычно из полый белковой оболочки, внутри которой скрывается молекула нуклеиновой кислоты. Последняя представляет собой единую длинную цепь, а белковая оболочка — последовательность одинаковых небольших секций. На этом этапе стало вдруг понятно, что белок в общем-то не столь уж обязательно является более сложным соединением, чем нуклеиновая кислота. Вирусы явили миру пример структуры, в которой молекулы нуклеиновой кислоты

были явно крупнее любой имеющейся в ней белковой молекулы. Разумеется, сам по себе размер еще не означает сложности, о чем я уже упоминал и к чему еще вернусь.

В 1952 году двое биохимиков, Альфред Херши и Марта Чейз, провели один крайне важный эксперимент на бактериофагах — вирусах, заражающих клетки бактерий. Эти вирусы проникают в клетку и начинают размножаться в ней до тех пор, пока клетка не умирает. Клеточная мембрана лопаается, и вирусы разлетаются наружу.

Херши и Чейз сначала вырастили бактерии в среде, содержащей радиоактивные атомы серы и фосфора. С химической точки зрения такие атомы ведут себя, как обычные атомы серы и фосфора, так что бактерии обычным образом поглощали их и встраивали в состав собственной ткани. Однако радиоактивные атомы отличаются от обычных тем, что испускают энергонесущие частицы, которые с помощью специальной аппаратуры можно отследить. Причем излучение радиоактивного фосфора отличается от излучения радиоактивной серы. Иными словами, выросшие в такой радиоактивной среде бактерии становятся «мечеными».

На втором этапе эти бактерии были заражены бактериофагами. И вирусы принялись размножаться в клетках, используя для собственного строительства материалы клетки — то есть новые вирусы тоже оказывались мечеными. Однако в метках вирусов наблюдалась особая закономерность. Дело в том, что в белковых молекулах практически неизбежно имеется атом серы, а фосфор есть далеко не всегда, да и то в крайне небольших количествах. А вот в состав нуклеиновых кислот, как раз наоборот, фосфор входит всегда, а сера — никогда. То есть если бактериофаг несет и «фосфорную», и «серную» метки, то имеющийся в нем фосфор находится в ядре,

состоящем из нуклеиновой кислоты, а сера — в белковой оболочке.

И вот настал последний, решающий этап. Мечеными бактериофагами были заражены нормальные, нерадиоактивные бактерии. Теперь наличие радиоактивных атомов могло свидетельствовать только о присутствии вируса. Так вот, в бактерии внедрялся только один радиоактивный элемент из двух. И это был фосфор. А радиоактивная сера оставалась снаружи, и ее спокойно можно было смыть, или даже просто стряхнуть.

Неизбежно напрашивался вывод, что в бактерию проникала лишь сердцевина вируса — нуклеиновая кислота, а белковая оболочка оставалась снаружи, сброшенной. А оказавшись внутри бактерии, нуклеиновая кислота вируса быстро начинала строить не только подобные ей молекулы нуклеиновой кислоты, отличные от нуклеиновых кислот, свойственных самой бактерии, но также и новые белковые оболочки!

Теперь уже никуда нельзя было деться от того факта, что носителем генетического кода, по крайней мере в данном конкретном случае, является не белок, а нуклеиновая кислота; что именно нуклеиновая кислота, без помощи белка, способна управлять формированием специфических белковых молекул. По крайней мере, молекулы белковой оболочки новых вирусов были в точности такими же, как и те, что остались сброшенными перед внедрением в бактерию, отличаясь от всех белков, имевшихся в самой бактерии.

Через несколько лет по белковой теории наследственности был нанесен следующий удар. В 1955 году Хайнц Френкель-Конрат разработал тонкие технологии выделения нуклеиновой кислоты из белковой оболочки вируса табачной мозаики без вреда как для белка, так и для самой нуклеиновой кисло-

ты. По отдельности каждая из обеих составляющих не имела инфицирующей способности — то есть и белок, и кислоту можно было распылять на листья табака без риска вызвать само заболевание, которое сразу стало бы заметно по своим симптомам — характерному крапчатому обесцвечиванию листьев. Однако если снова смешать разделенные белок и нуклеиновую кислоту, то часть молекул последней каким-то образом вновь попадала обратно в белковую оболочку и получившаяся смесь опять обретала способность к заражению растений. На следующий год Френкель-Конрат сумел уточнить, что это только белок полностью теряет инфицирующую способность после разделения вируса, а нуклеиновая кислота все же сохраняет ее, хотя и в крайне малых объемах.

Вывод ясен. Белковая оболочка служит, в первую очередь, как «скелет», предназначение которого — защищать главную, нуклеиновокислую, часть вируса. Кроме того, в белковой оболочке содержится фермент, проделывающий в клетке бактерии входное отверстие (сам фермент в итоге был выделен в 1962 году), через которое проникает нуклеиновая кислота, отбросив отработавший свое белок.

В отсутствие белковой оболочки нет и фермента, который бы открыл нуклеиновой кислоте путь в клетку, поэтому чистая нуклеиновая кислота теряет способность заражать подавляющее большинство клеток. Сама по себе она может проникнуть в клетку только через какую-нибудь случайную трещину, и тогда происходит полноценное заражение даже при отсутствии белка.

Можно провести аналогию между нуклеиновой кислотой в белке и человеком в автомобиле. Человек в автомобиле без проблем доберется от Нью-Йорка до Чикаго. Если же человека и автомобиль разделить, задача эта окажется для каждого из них

по отдельности практически невыполнимой. Автомобиль сам по себе вообще никуда не сдвинется, человек же, конечно, может дойти от Нью-Йорка до Чикаго пешком, но для того у него должны быть ну очень серьезные мотивы. В целом же понятно, кто из пары «автомобиль и человек» является главным, и так же ясно, что нуклеиновая кислота — главный член пары «белок и нуклеиновая кислота».

Все эксперименты, проводимые начиная с 1944 года, указывали на то же самое. Именно нуклеиновая кислота является носителем генетического кода всех видов живых существ, и клеток, и вирусов. Белок никогда не несет этой информации. Так что с конца 1940-х годов химики переключили свой интерес на молекулы нуклеиновых кислот.

То же самое предстоит сделать и нам, поскольку сейчас мы начнем разбираться в строении нуклеиновой кислоты (как до этого разбирались в строении белков), для того чтобы проникнуть в природу генетического кода.

Глава 7

«ЗОЛУШКА»

ФОСФОР

На момент обретения в 1944 году всемирной славы нуклеиновая кислота была уже известна химикам на протяжении трех четвертей века. Однако лишь немногие удосужились за все это время хоть немного поизучать ее. Это была «Золушка», жившая тихой и неприметной бедной родственницей среди более интересных химических соединений, пока вдруг не обнаружилось, что именно ей подходит тот самый хрустальный башмачок.

И все же тем немногим первопроходцам, которые работали над нуклеиновой кислотой и ранее, удалось установить важнейшие особенности ее строения. Так, уже вскоре после ее открытия стало известно, что в состав нуклеиновой кислоты входит фосфор.

Это многих удивило. Известно было, что некоторые белки тоже содержат фосфор, но в очень небольших количествах. Казеин — основной белок молока, содержит 1 процент фосфора. Лецитин, жирное вещество, находящееся в яичном желтке, состоит из фосфора на 3 процента. А в нуклеиновой кислоте этого элемента содержится более, чем в любом другом веществе организма, — 9 процентов!

Пора, наверное, поподробнее остановиться на том, что представляет из себя фосфор. Как уже упоминалось в главе 3, в химических формулах он обозначается буквой Р. По химическим свойствам фосфор в какой-то мере похож на азот. Как и азот, он имеет три валентности, а кроме того, в некоторых случаях может присоединять к себе еще и четвертый атом (как правило, это оказывается кислород) — с помощью особого вида связи, на схемах обозначаемого стрелочкой¹. Пример такой связи вы можете видеть на рис. 35, где изображена структурная формула фосфорной кислоты — широко используемого в химической промышленности вещества. Эмпирическая формула его, как видите, H_2PO_4 . Обратите внимание, что атом кислорода, обычно образующий две связи «стандартного» типа, «стрелочную» связь образует только одну.

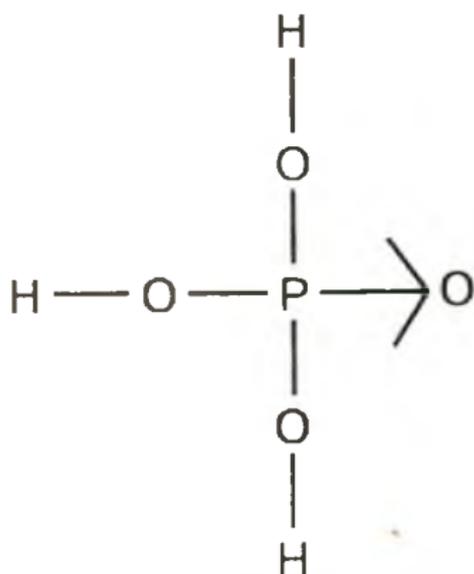


Рис. 35. Фосфорная кислота

¹ Азот тоже обладает таким свойством, но для данной книги это не имеет никакого значения.

Связи между атомами фосфора и кислорода в фосфорной кислоте очень прочны, а вот атомы водорода достаточно легко можно из нее «выковырять». Если это сделать, то у оставшейся части фосфорной кислоты появится свободная валентность для присоединения других атомов или групп атомов. Если удалить два атома водорода, появится две свободные валентности, если три — то три. Фосфорную кислоту, лишенную одного или нескольких атомов водорода, называют *фосфатной группой*. В зависи-

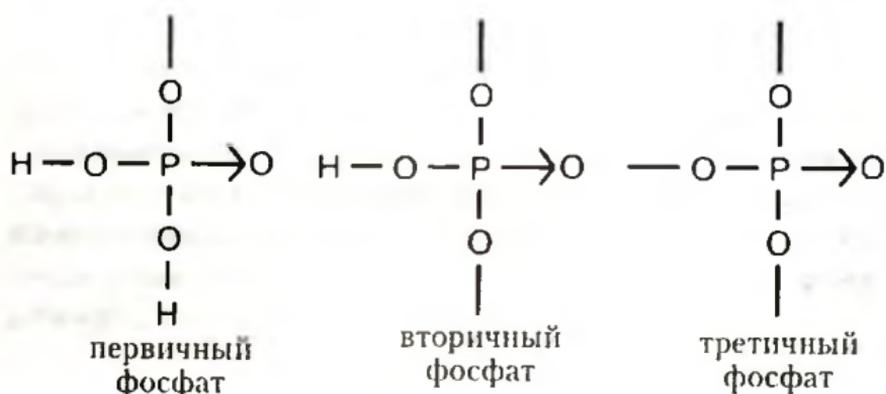


Рис. 36. Фосфатные группы

мости от количества устраненных атомов водорода различают первичные, вторичные и третичные фосфаты — они показаны на рис. 36.

В живой ткани атомы фосфора представлены только в составе первичных или вторичных фосфатных групп. Поэтому в целях упрощения изложения будет лучше просто обозначать эти две группы стандартным образом, не вдаваясь в их внутреннее атомное строение. Удобно будет ввести особый знак — обведенную окружностью букву Р для обозначения не атома фосфора, а фосфатной группы. Различать между собой первичные и вторичные фосфаты мы будем, указывая одну или две валентности у единого символа, как на рис. 37.



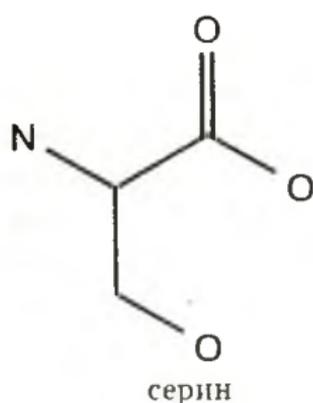
первичный
фосфат



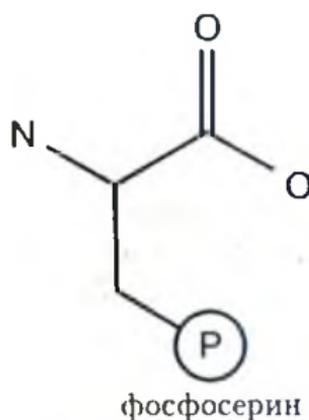
вторичный
фосфат

Рис. 37. Обозначения фосфатных групп

В качестве примера того, в каком виде фосфатная группа может встречаться в сочетании с уже рассмотренными нами соединениями, давайте рассмотрим аминокислоту серин. В некоторых случаях фосфатная группа крепится к серину вместо кислорода в радикале. Тогда мы получаем фосфосерин (см. рис. 38).



серин



фосфосерин

Рис. 38. Серин и фосфосерин

Фосфосерин иногда встречается в белках на месте серина, — получается фосфорсодержащий белок. Примером такого белка является упомянутый мной в начале главы казеин.

Так что запишем в список составляющих нуклеиновой кислоты фосфатные группы и отметим, что именно их присутствие придает всему соединению кислотные свойства. Но разумеется, ими нуклеиновая кислота не ограничивается.

ДВЕ РАЗНОВИДНОСТИ

Практически с самого начала изучения нуклеиновой кислоты отмечалось, что в нее входят сахарные группы, но конкретная природа этих групп на протяжении десятилетий оставалась загадкой.

Самый распространенный в природе, простой сахар — это глюкоза, тот самый материал, из которого строятся крахмал и целлюлоза. Молекула глюкозы представляет собой цепочку из шести атомов углерода, к пяти из которых прикреплены гидроксильные группы, а шестой входит в состав карбонильной группы. Именно наличие карбонильной группы и нескольких гидроксильных и является характеризующей особенностью строения сахаров.

Также в числе распространенных сахаров можно назвать фруктозу и галактозу. В их основе тоже лежит цепочка из шести атомов углерода, один из которых входит в карбонильную группу, а остальные связаны с гидроксильными группами. Различаются они относительной ориентацией гидроксильных групп в пространстве — этого вполне достаточно для того, чтобы соединения имели различные химические свойства.

Два простых сахара могут, как и аминокислоты, объединяться между собой с выделением воды. Соединение глюкозы и фруктозы называется сахарозой — это и есть тот самый столовый сахар, который мы кладем в чай и кофе. И кленовый сахар, и свекловичный сахар, и тростниковый сахар — все это сахароза. А соединение глюкозы с галактозой называется лактозой, этот сахар почти безвкусен и встречается только в молоке. Ну и, как мы знаем, объединяясь между собой, молекулы глюкозы формируют крахмал или целлюлозу.

Существует множество и других сахаров и их сочетаний, так же как и видоизмененных сахаров,

где к сахарным молекулам присоединены азото-, серо- или фосфорсодержащие группы. Некоторые из подобных соединений в природе не встречаются, но тем не менее создаются в лабораторных условиях.

Все эти вещества — простые, сложные, или комбинированные, натуральные или синтетические — имеют общее название *углеводы*. Как уже отмечалось в главе 2, это одна из трех основных групп, на которые делят органические вещества, обнаруживаемые в живых тканях.

Но какой именно углевод содержится в нуклеиновой кислоте? Ответа на этот вопрос не было до 1910 года, когда американский биохимик русского происхождения Фебюс Арон Теодор Левен¹ впервые установил, что в состав нуклеиновой кислоты входит рибоза. До того считалось, что рибоза в природе не встречается. В 1901 году ее синтезировал Эмиль Фишер (первооткрыватель структуры пептидов), но считалось, что это соединение — не более чем научный курьез, не имеющий практического значения. Так гадкие утята превращаются впоследствии в прекрасных лебедей — и в науке, и в жизни...

Рибоза отличается от глюкозы, фруктозы и галактозы тем, что в ней не шесть, а пять атомов углерода. Эта пятизвенная углеродная цепочка стремится принять кольцевидную форму с помощью атома кислорода одной из гидроксильных групп. В результате получается кольцо из четырех атомов углерода и одного атома кислорода — можно считать, что это фурановое кольцо без двойных связей. На рис. 39

¹ До 1892 г., когда ученый завершил обучение в Петербурге и уехал на постоянное место жительства в США, куда годом раньше переехали его родители, спасаясь от усилившихся антисемитских настроений, — Фанель Аронович Левин. (*Примеч. пер.*)

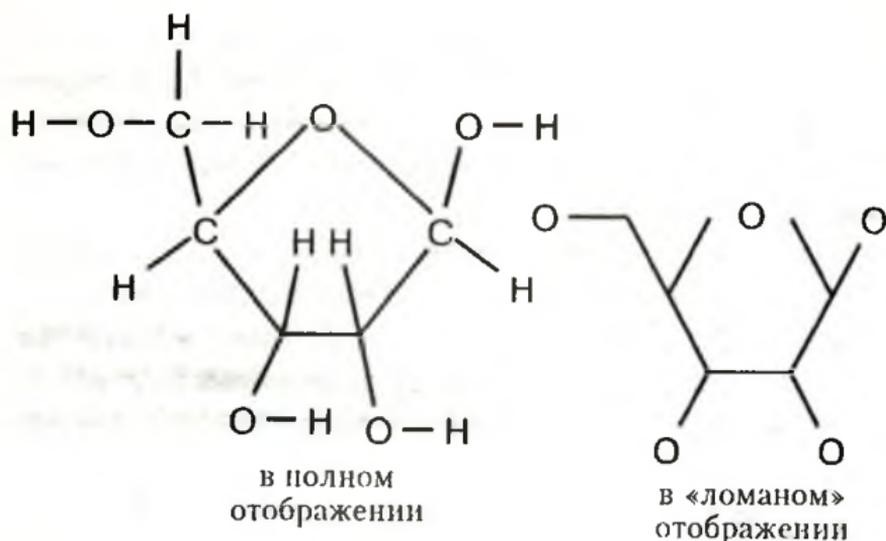


Рис. 39. Рибоза

приведена структурная формула рибозы в двух видах — в полном и в «ломаном».

Позже Левен обнаружил, что не все молекулы нуклеиновой кислоты содержат рибозу. В некоторых вместо нее имеется близкий к рибозе сахар, отличающийся лишь отсутствием одного из атомов кислорода. Соответственно химическое название этого сахара — дезоксирибонуклеиновая кислота, а строение его показано на рис. 40. Дезоксирибозу, как и рибозу, Фишер синтезировал за несколько лет до того, как ее обнаружили в природе.

По принципу наличия одного из этих двух сахаров нуклеиновые кислоты разделили на два подвида: рибонуклеиновая кислота и дезоксирибонуклеиновая кислота. Поскольку эти названия стали упоминаться все чаще, а биохимики любят большие и сложные названия не больше нас с вами, очень быстро в широкое употребление вошли сокращенные наименования этих веществ — рибонуклеиновая кислота стала РНК, а дезоксирибонуклеиновая — ДНК. Теперь полными именами их никто уже давно не называет.

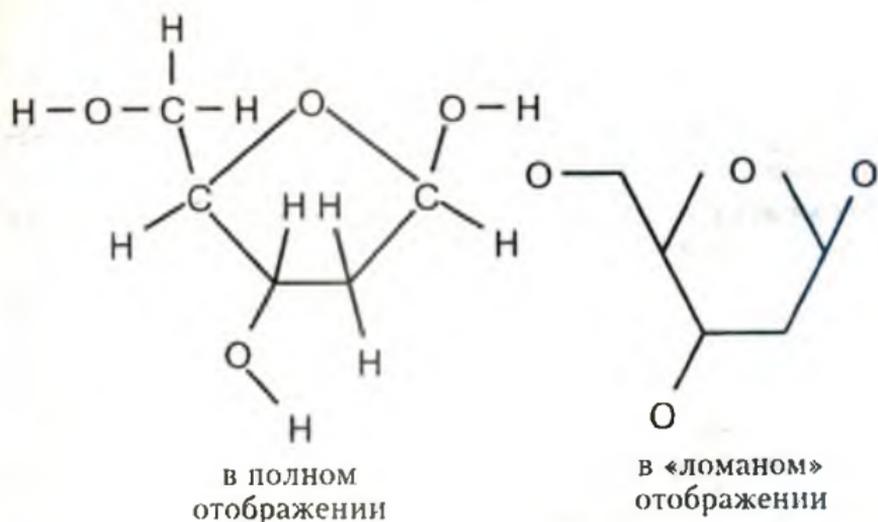


Рис. 40. Дезоксирибоза

Кроме рибозы и дезоксирибозы, никаких других сахаров в нуклеиновых кислотах больше не обнаружилось, и за 1950-е годы биохимики пришли к выводу, что и не обнаружится. Соответственно единственно встречающимися в нуклеиновой кислоте сахарами являются рибоза и дезоксирибоза. Более того, не было обнаружено ни одной нуклеиновой кислоты, в состав которой входили бы и рибоза, и дезоксирибоза. Либо—либо.

Нуклеиновая кислота того или другого вида встречается в определенных участках клетки. ДНК находится исключительно в ядре — если быть совершенно точным, то именно в хромосомах. РНК тоже можно найти в ядре, но все же большая часть ее сосредоточена вне ядра, в цитоплазме. Насколько нам известно, все клетки содержат как РНК, так и ДНК.

Что же касается вирусов, то наиболее сложно организованные из них имеют в своем составе и ДНК, и РНК, большинство же — только ДНК. Впрочем, простейшие из вирусов, такие как вирус табачной мозаики, содержат только РНК.

ПУРИНЫ И ПИРИМИДИНЫ

Кроме фосфатных групп и сахаров, в нуклеиновых кислотах были обнаружены также соединения атомов, сгруппированных вокруг азотсодержащих колец. Этот факт установил Коссель в своих экспериментах в 1880-х годах и позже (затем он будет работать с протаминами). Все выделенные азотсодержащие соединения оказались выстроенными вокруг одной из двух кольцевых систем — пуринового кольца или пиримидинового кольца. Оба этих кольца мы уже приводили в данной книге на рис. 15. Поэтому азотсодержащие соединения, выделенные из нуклеиновой кислоты, объединяют в две группы — пуринов и пиримидинов¹.

Из нуклеиновых кислот в больших количествах были выделены два пурина и три пиримидина. Пурины — это аденин и гуанин, а пиримидины — цитозин, тимин и урацил. Все пять веществ представлены на рис. 41 как в полном, так и в «ломаном» отображении. Три из этих пяти соединений — аденин, гуанин и цитозин — присутствуют как в ДНК, так и в РНК. Тимин встречается только в ДНК, а урацил — только в РНК. Между собой эти два последних пиримидина различаются не очень — единственную разницу составляет тот факт, что у тимина есть метиловая группа, а у урацила — нет. Таким образом, в «ломаном» отображении на молекуле тимина будет иметься черточка, а на молекуле урацила — нет. Что касается генетического кода, то, забегаая немного вперед, можно сказать, что тимин ДНК — это аналог урацила в РНК.

¹ Эмиль Фишер, который позже установит строение пептидов, достаточно много открыл в области химии пуринов. За это и за свою работу по сахарам он удостоился в 1902 году Нобелевской премии в области химии.

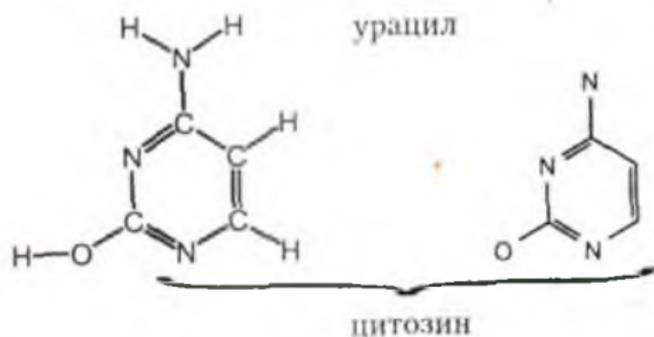
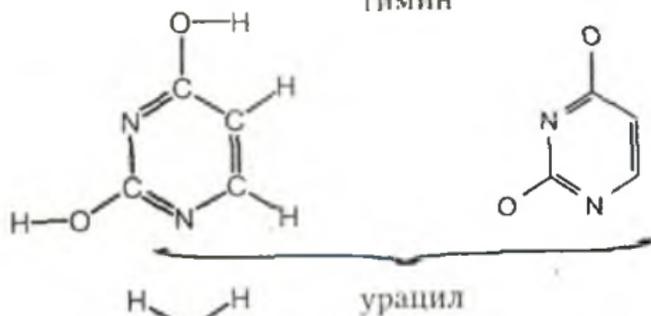
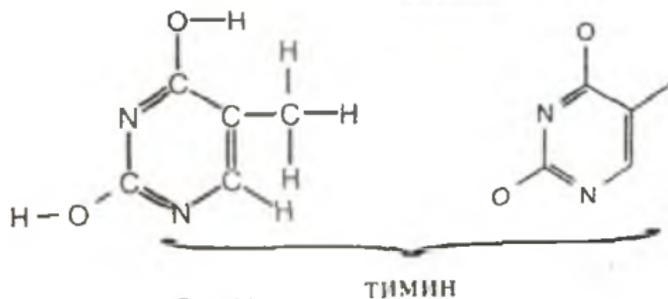
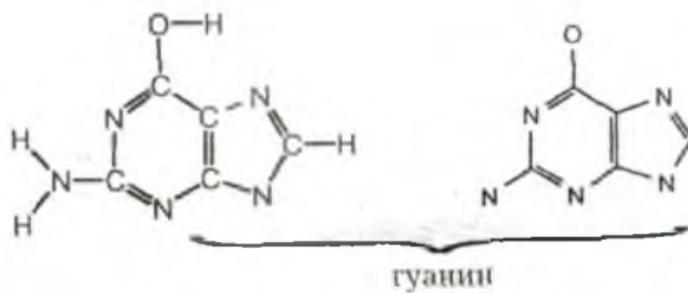
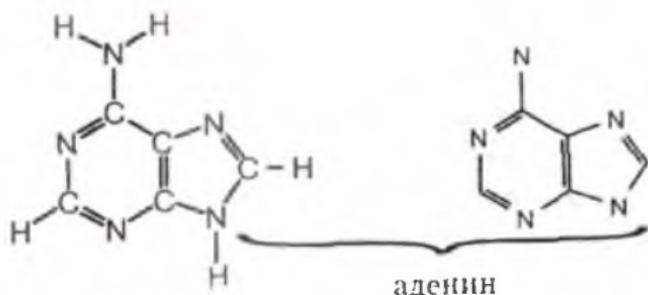


Рис. 41. Пурины и пиримидины

И еще по поводу формул: в некоторых органических соединениях атом водорода может достаточно свободно перемещаться, связываясь то с одним, то с другим атомом. Такое случается при наличии двойных связей, и переключение атома водорода подразумевает также и переключение двойных связей.

Так, например, в урациле атомы водорода гидроксильных групп с легкостью переключаются на ближайшие атомы азота в кольце. На самом деле они даже более склонны крепиться к атомам азота, чем к своим гидроксильным группам. Такое поведение атома водорода называется таутомерией. Формула таутомерного урацила приведена на рис. 42. Если сравнить его с рис. 41, где нарисована стандартная формула урацила, то видно, что единственной разницей, по крайней мере в «ломаном» отображении, будет изменение расположения двойных связей.

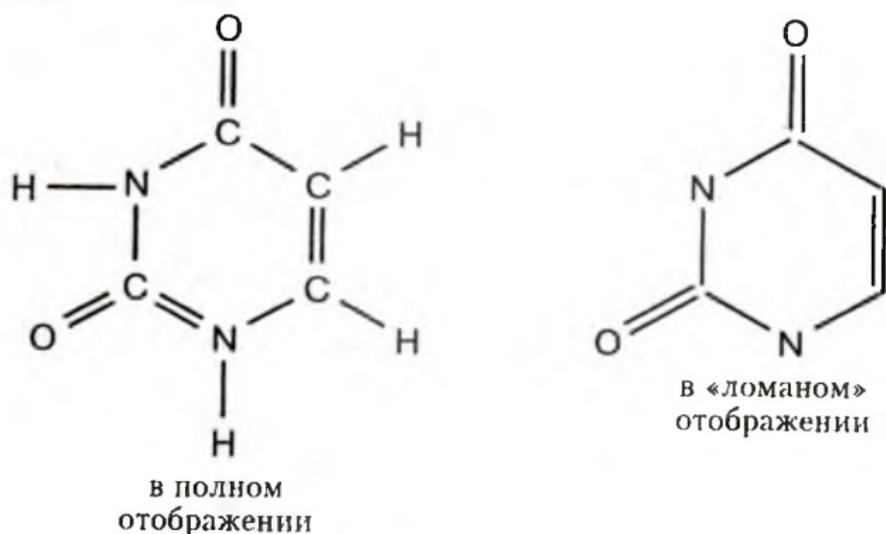


Рис. 42. Таутомерный урацил

Сам феномен таутомерии нас в дальнейшем интересовать не будет. Единственная причина, по которой мы о нем вообще упоминаем, — то обстоя-

тельство, что время от времени нам надо будет нарисовать формулу какого-нибудь вещества вроде урацила в его таутомерной разновидности. Если бы сейчас мы об этом не упомянули, вас могла бы сбить с толку неожиданная разница в распределении двойных связей от формулы к формуле.

В крайне небольшом количестве образцов нуклеиновой кислоты была обнаружена пара мелких пиримидинов, представляющих собой видоизмененный цитозин. Мы не будем обращать на это внимание, поскольку в отношении генетического кода все они ведут себя так же, как цитозин. Так что в дальнейшем нам понадобится знать только те два пурина и три пиримидина, которые были здесь перечислены.

СКЛАДЫВАЕМ ВОЕДИНО

Итак, теперь перед нами полный список. Фосфатная группа, рибоза, дезоксирибоза, два пурина и три пиримидина — вот и все составляющие нуклеиновой кислоты. Вот наши восемь «слов», по аналогии с двадцатью двумя «словами», составляющими белок.

Это обескураживает — казалось бы, вещества, несущие генетический код, должны быть, как минимум, не менее сложными, чем белки. На самом же деле все еще проще. Из этих восьми «слов» в ДНК не используется рибоза и урацил, а в РНК — дезоксирибоза и тимин. Так что каждая из двух разновидностей нуклеиновой кислоты состоит только из шести «слов».

Но что удерживает эти «слова» вместе? Левен, первый, кто выделил из нуклеиновых кислот рибозу и дезоксирибозу, разрешил и эту проблему. Он разложил нуклеиновую кислоту на крупные части,

каждая из которых содержала по несколько базовых соединений. Изучая эти крупные составляющие, он описал их строение. А в начале 1950-х годов английский химик сэр Александр Тодд сумел синтезировать вещества, представленные в формулах Левена, и выяснилось, что они действительно обладают свойствами веществ, выделенных из нуклеиновой кислоты. Только после этого предположения Левена были безоговорочно приняты всеми биохимиками¹.

Левен установил, что в рибозной или дезоксирибозной составляющей каждой молекулы нуклеиновой кислоты имеется фосфатная группа, с одной стороны, и пурин или пиримидин — с другой. Эти соединения получили название *нуклеотиды*.

В составе РНК все нуклеотиды конечно же содержат, разумеется, рибозную группу, а кроме нее — одно из четырех соединений: аденин, гуанин, цитозин или урацил. Таким образом, могут иметься четыре различных нуклеотида: адениловая кислота, гуаниловая кислота, цитидиловая кислота и уридиловая кислота. И опять же — кислотные свойства каждой из них придает именно присутствие фосфатной группы, а из названия каждого нуклеотида ясно следует, какой именно пурин или пиримидин в нем присутствует.

Поскольку эти нуклеотиды играют крайне важную роль в генетическом коде, на рис. 43 я привожу формулы всех четырех, но только в «ломаном» виде.

Нуклеотиды ДНК отличаются наличием дезоксирибозы вместо рибозы. Поэтому мы имеем в этом случае дезоксиадениловую кислоту, дезоксигуаниловую кислоту и дезоксицитидиловую кислоту. Дезоксиуридиловой кислоты в ДНК не бывает —

¹ За свои работы в этом направлении Тодд получил в 1957 г. Нобелевскую премию в области химии.

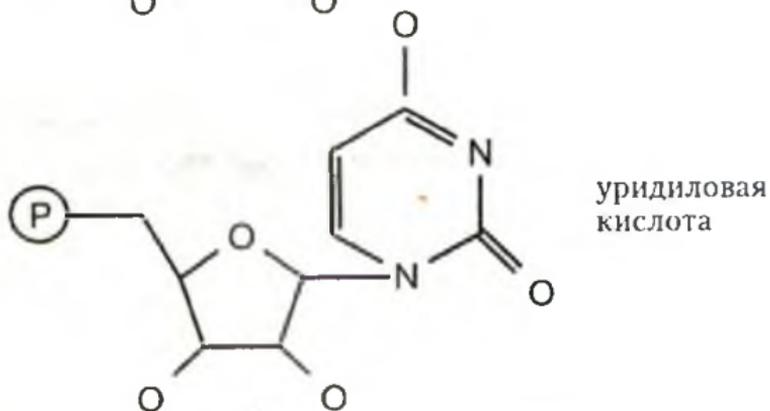
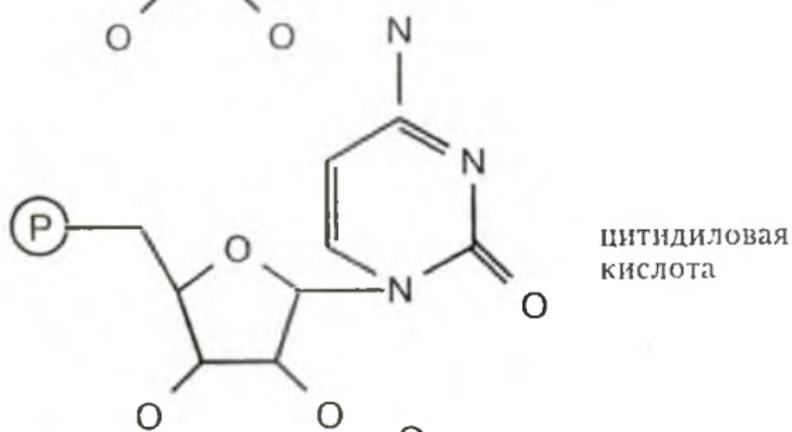
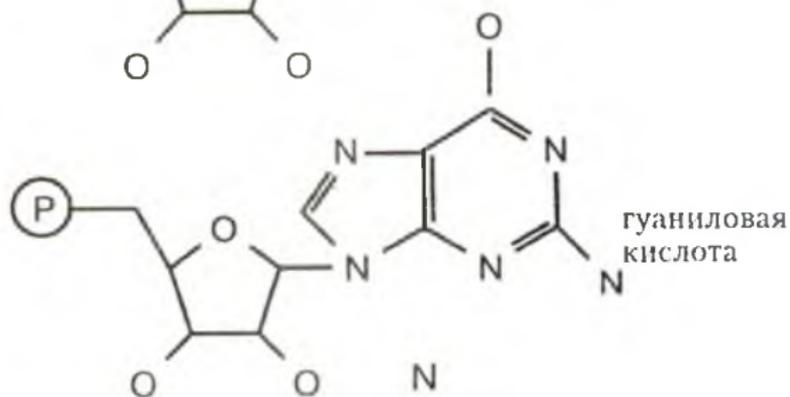
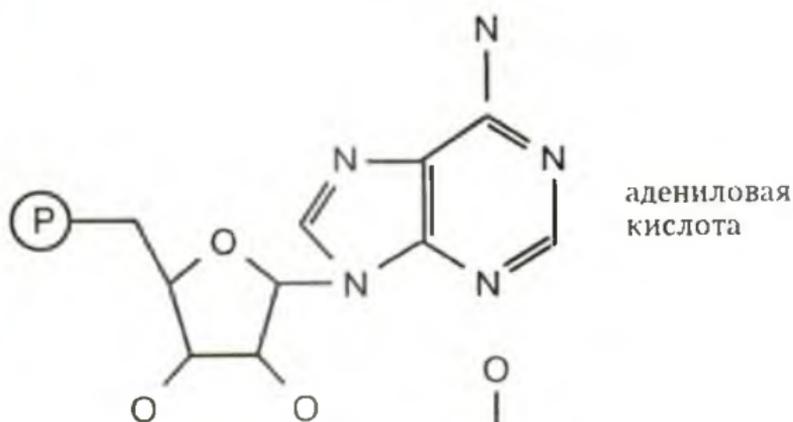


Рис. 43. Нуклеотиды рибозы

поскольку вместо урацила в ней присутствует тимин, то и кислота получается дезокситимидиловая, как показано на рис. 44. Она отличается от уридиловой кислоты, как видите, отсутствием гидроксильной группы в сахаре. Дезоксиадениловая кислота отличается от адениловой, как и дезоксигуаниловая от гуаниловой, а дезоксицитидиловая — от цитидиловой.

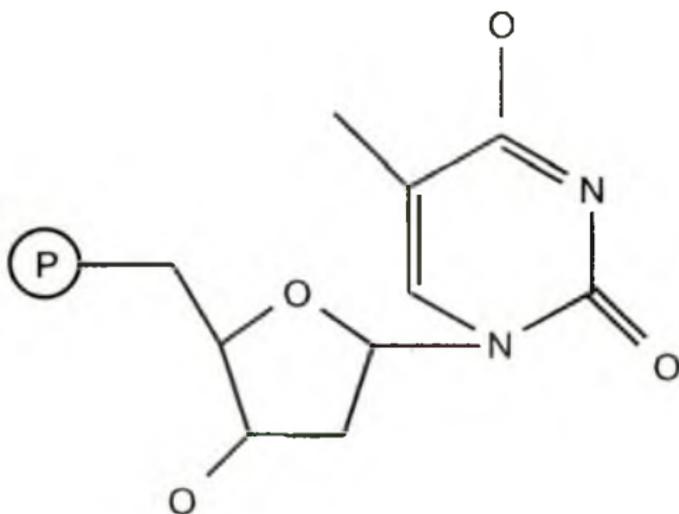


Рис. 44. Дезокситимидиловая кислота

Все эти различия в нуклеотидах крайне важны для биохимии организма. Существуют нуклеотиды, подобные представленным на рис. 43, но имеющие по две или даже три объединенные фосфатные группы вместо одной. Эти соединения являются ключевыми в обеспечении хранения и высвобождения энергии; самым известным из них является аденозинтрифосфорная кислота, обычно обозначаемая сокращением АТФ. Молекула ее похожа на молекулу адениловой кислоты, но, в отличие от нее, в АТФ, как явствует из названия, имеются три фосфатные группы, а не одна.

Существуют также нуклеотидоподобные соединения, «кооперирующиеся» в совместных действи-

ях с некоторыми ферментами и именуемые поэтому коферментами. В них иногда рибозу сменяет глюкоза или другие углеводы, а пурины или пиримидины иные азотсодержащие кольца.

Однако нас будут волновать только нуклеотиды нуклеиновой кислоты, а их в одной молекуле может содержаться только четыре разновидности.

Теперь мы можем задаться вопросом: каким же образом нуклеотиды собираются воедино для формирования нуклеиновой кислоты? Ответ на этот вопрос тоже был сформулирован Левеном и подтвержден Годдом.

Ключ к разгадке — фосфатная группа. В отдельных нуклеотидах, как правило, имеется первичный фосфат с одной связью, но вместо него может быть и вторичный фосфат, вторая валентность которого связана вторым нуклеотидом. Таким образом, с помощью вторичных фосфатов можно связать целое множество нуклеотидов — на рис. 45 приведена в качестве примера подобная группа уридилловых кислот.

Представленные на рис. 45 объединенные нуклеотиды составляют полинуклеотидную цепочку. Если полинуклеотид состоит из рибозных нуклеотидов (как на рис. 45), то у каждой сахарной группы в цепочке имеется «торчащая в сторону» гидроксильная группа. Ее обозначают так: —О, отходящий от каждого сахарного кольца.

В тех полинуклеотидах, которые состоят из дезоксирибозных нуклеотидов, такой свободной гидроксильной группы нет (сравните рис. 44 и 43). Следовательно, РНК состоит из полинуклеотидной цепочки, у сахарной составляющей которой имеется гидроксильная группа, а ДНК — из полинуклеотидной цепочки, где сахар лишен гидроксильных групп.

Полинуклеотидная цепочка в определенном смысле похожа на полипептидную цепочку белков.

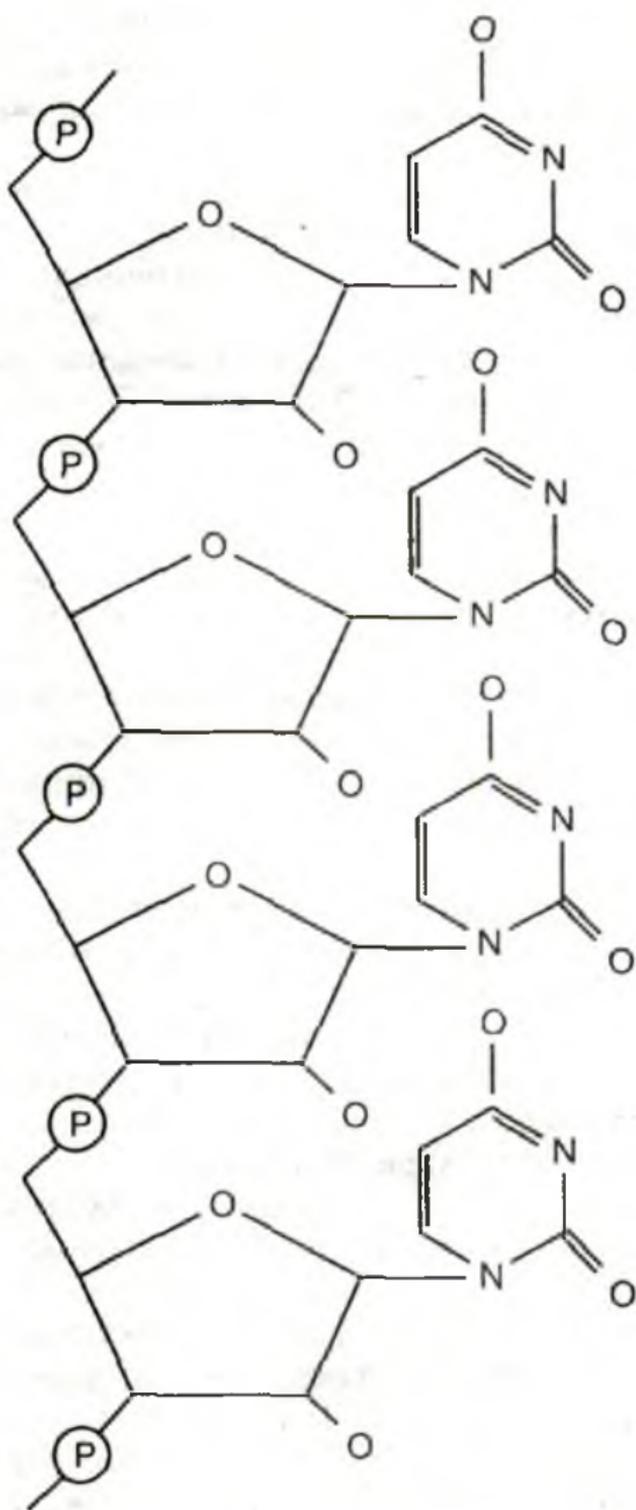


Рис. 45. Полинуклеотидная цепочка

Полипептидная цепочка состоит из «полиглициновой основы», которая тянется по всей длине молекулы, объединяя ее, и от которой во все стороны отходят различные радикалы, создающие необходимое разнообразие белковых молекул. То же самое можно сказать и о полинуклеотидной структуре, имеющей «сахаро-фосфатную основу», тянущуюся по всей длине молекулы, и отходящие от нее различные пурины и пиримидины. Схема сравнения приводится на рис. 46.

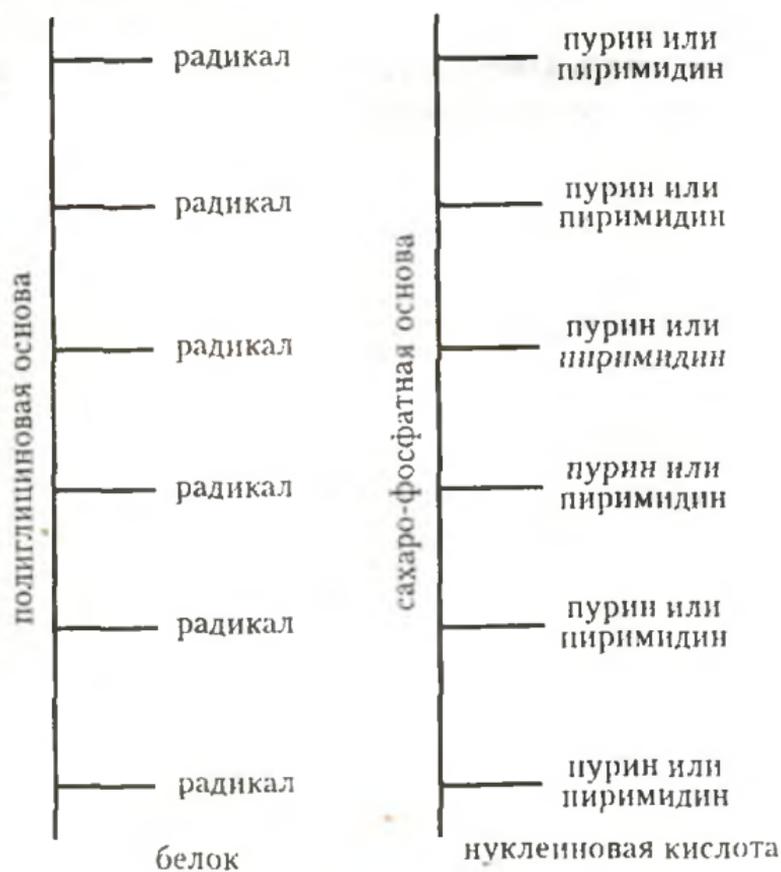


Рис. 46. Сравнительное строение белка и нуклеиновой кислоты

Молекулы белка различаются только радикалами, а молекулы нуклеиновой кислоты — только пуринами и пиримидинами.

Но, скажете вы, к полиглициновой основе могут крепиться двадцать два различных радикала, а к сахаро-фосфатной основе — только четыре различных элемента, пурина или пиримидина. Как же может нуклеиновая кислота, имея всего четыре «слова» в своем кодирующем «языке», нести достаточно информации, чтобы на ее основе можно было построить молекулу, «язык» которой будет обладать двадцатью двумя «словами»?

Всему свое время — до этого вопроса мы тоже обязательно дойдем и найдем на него ответ, но лишь после того, как рассмотрим поближе саму молекулу нуклеиновой кислоты.

Глава 8

ОТ ЦЕПОЧКИ К СПИРАЛИ

ДЛИНА ЦЕПОЧКИ

Теперь, когда нам известно, что именно связывает воедино нуклеотиды в молекуле нуклеиновой кислоты, можно задаться вопросом о том, сколько же нуклеотидов может объединять одна молекула.

До 1940-х годов большинство биохимиков над этим просто не задумывались. Прежде всего, само собой подразумевалось, что молекула нуклеиновой кислоты должна быть сравнительно небольшой. В пользу такого воззрения свидетельствовал тот факт, что она связывалась с белком, а ведь казалось естественным, что белок должен занимать доминирующее положение в любом соединении, в котором он присутствует.

Взять, например, гемоглобин. Кроме своих 574 аминокислот, он включает в себя еще и четыре гемовые группы, каждая из которых примерно в пять раз больше средней аминокислоты; соответственно, все четыре в сумме составляют где-то около 3% всей молекулы гемоглобина. Группы, подобные гемовым, называют простетическими, от греческого «prosthetikos» — «прибавляющий», от которого происходит и слово «протез».

Гем — это «рабочая часть» гемоглобина. В середине каждой гемовой группы содержится атом же-

леза, к которому слабыми связями присоединяются молекулы кислорода, что и делает гемоглобин носителем кислорода в организме. Однако функционирование гемовой группы определяет на самом деле именно белковая часть. В организме есть ферменты, которые тоже содержат гемовые группы, например — каталаза, пероксидаза, различные цитохромы. Но выполнять функцию гемоглобина ни один из них не способен. И функции всех перечисленных белков тоже различны, и различия эти определяют именно различиями в белковой части молекулы.

Существуют и другие виды сложных белков, имеющих другие простетические группы. Например, гликопротеины, простетические группы которых представляют собой модификации сахаров. И каждый раз простетическая группа оказывается небольшим дополнением к самому белку, играя довольно незначительную роль. Так что вполне естественно было предположить, что и нуклеиновые кислоты тоже являются сравнительно небольшими соединениями, выполняющими некие второстепенные функции в составе общей молекулы.

Наблюдения самого Левена тоже, казалось, подтверждали это «само собой разумеющееся» предположение. Он выделил из нуклеопротеинов вещества, которые по дальнейшему рассмотрении оказались нуклеотидными цепочками длиной в среднем по четыре нуклеотида. Соответственно, вещества эти были названы тетрануклеотидами. Левен решил, что они-то и представляют собой простетические группы нуклеопротеинов. Из такого решения вполне логично проистекало предположение о том, что составлять тетрануклеотид должны все четыре различных нуклеотида.

К сожалению, на основе имевшейся у Левена информации невозможно было составить истинной картины. Его методика отделения нуклеино-

вой кислоты от белка подразумевала использование кислот и щелочных металлов. Эти вещества помогали высвободить нуклеиновую кислоту, но нуклеотидную цепочку они при этом дробили на мелкие части. Именно эти части и мог единственно наблюдать Левен.

Со временем другие биохимики разработали более щадящие способы выделения нуклеиновой кислоты, и им удалось добиться уже других результатов. Они выделяли нуклеиновые кислоты, состоявшие из гораздо более длинных нуклеотидных цепочек. Мало-помалу тетра-нуклеотидная теория строения нуклеиновой кислоты зашаталась под давлением новых фактов. В течение 1940-х годов химики выделяли все более и более длинные нуклеиновые кислоты, а к началу 1950-х были получены образцы РНК с молекулами, состоящими из тысячи нуклеотидов, и образцы ДНК с молекулами из двадцати тысяч нуклеотидов.

Но скорее всего, эти последние цифры являются завышенными. Вполне возможно, в процессе химической обработки для выделения случалось так, что несколько разных молекул нуклеиновой кислоты объединялись в одну с помощью слабых связей и таким образом получались «супермолекулы», в природе не существующие.

На сегодняшний день принято считать, что отдельный ген состоит из молекулы нуклеиновой кислоты, представляющей собой цепочку из 200—2000 нуклеотидов.

РАЗНОРОДНОСТЬ ЦЕПОЧКИ

Даже после того как стало известно, что молекула нуклеиновой кислоты может быть не меньше или даже больше, чем молекула белка (нуклеино-

вая кислота, состоящая всего из 200 нуклеотидов, имеет размер не меньший, чем молекула гемоглобина), тетрануклеотидная теория не сразу отмерла, а сначала просто приобрела модифицированный характер. С тем, что молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой нечто большее, чем цепочку из четырех различных нуклеотидов, все согласились, но было выдвинуто предположение, что в таком случае эта молекула — просто многократное повторение все той же четырехзвенной цепочки.

Если бы подобным образом «уточненная» тетрануклеотидная теория была верна, то конечно же нуклеиновые кислоты никак не могли бы быть носителями генетического кода. Как молекула крахмала представляет собой лишь бесконечный повтор «глюкоза-глюкоза-глюкоза...», так и нуклеиновая кислота бесконечно повторяла бы в своем составе «тетрануклеотид-тетрануклеотид-тетрануклеотид...». В этом отношении совершенно не важно, что молекула тетрануклеотида в 7,5 раза крупнее молекулы глюкозы. Фраза, выглядящая как «непобедимость-непобедимость-непобедимость...», несет в себе не больше смысла, чем фраза «вот-вот-вот-вот...», несмотря на то что повторяющееся в нем слово длиннее и более значимо.

Однако после того, как в 1944 году были обнаружены эксперименты Эйвери, Мак-Леода и Мак-Карти (см. главу 6), биохимики с большой неохотой стали приходить к выводу, что тетрануклеотидную теорию не в силах спасти уже никакие модификации. Нуклеиновая кислота все-таки выступает носителем генетической информации, а по тетрануклеотидной модели этого получаться не могло. Более того, в ходе изучения трансформаций бактерий выяснилось, что нуклеиновые кислоты крайне разнообразны, что определенная нуклеи-

новая кислота вызывает определенные и только ей свойственные трансформации. Этого в рамках тетра-нуклеотидной теории объяснить было невозможно.

Теперь нуклеиновые кислоты подверглись более тщательному и интенсивному изучению.

К счастью, в том же 1944 году, когда Эйвери, Мак-Леод и Мак-Карти полностью перевернули взгляды на нуклеиновые кислоты, Мартин и Синг разработали технологию бумажной хроматографии. Изначально эта технология была разработана для аминокислот, но адаптировать ее под пурины и пиримидины оказалось несложно¹. Соответственно нарисовалось четкое направление работ: разложить нуклеиновую кислоту, разделить пурины и пиримидины, проанализировать пурино-пиримидиновую смесь с помощью бумажной хроматографии и проверить, все ли вещества в ней представлены в равных количествах.

Если в равных, то тетра-нуклеотидная теория, возможно, и верна. Согласно тетра-нуклеотидной теории, пурины и пиримидины должны распределяться по схеме 1-2-3-4-1-2-3-4-1-2-3-4-..., соответственно количество их будет одинаково. Однако и при одинаковом количестве самих элементов все еще остается возможность их неравномерного распределения.

С другой стороны, если бы анализ пуриново-пиримидиновой связи показал, что отдельные составляющие представлены в ней в неравных количествах, то это однозначно свидетельствовало бы о том, что тетра-нуклеотидная теория неверна.

¹ Вообще метод бумажной хроматографии можно применять — что с успехом и делалось — практически к любой смеси близких по строению веществ, и через несколько лет после изобретения эта технология стала незаменимым инструментом всех разделов биохимии.

Так и оказалось. Одним из самых дотошных исследователей этой проблемы был Эрвин Чаргафф. К 1947 году он добился результатов, четко свидетельствовавших не только о том, что количество пуринов и пиримидинов в нуклеиновых кислотах различно, но и что от одной молекулы нуклеиновой кислоты к другой соотношение различных нуклеотидов тоже меняется. Так закончилась история тетрануклеотидной теории.

В начале 1950-х годов Чаргафф смог еще убедительнее показать, что различные нуклеотиды, казалось бы, случайным образом разбросаны по нуклеиновой кислоте. В таком случае количество возможных вариаций полинуклеотидной цепочки представлялось огромным — хотя и не столь огромным, как количество вариаций полипептидной цепочки аналогичной длины, ведь полипептидная цепь располагает 22 элементами для распределения, а полинуклеотидная — только четырьмя.

К примеру, количество возможных вариантов полипептидной цепочки длиной в 20 аминокислот составляет чуть больше 2 400 000 000 000 000 000 (примерно два с половиной квинтиллиона), а полинуклеотидная цепочка длиной в 20 нуклеотидов, по пять каждой из четырех их разновидностей, может быть представлена лишь чуть более чем 1 100 000 000 комбинаций.

Иными словами, вариативность полипептидной цепочки более чем в два миллиарда раз превышает вариативность полинуклеотидной цепочки аналогичной длины.

Но ведь никто и не обязывает полинуклеотидные цепочки иметь не больше звеньев, чем имеют цепочки, образующие белки! Если взять некую полипептидную цепочку, содержащую определенное количество аминокислот, и полинуклеотидную цепочку, содержащую в два раза больше

нуклеотидов, то их вариативность будет уже примерно одинаковой. Бедность знакового набора нуклеотидов (4 знака против 22 у белков) вполне может компенсироваться увеличением длины цепочки!

Вообще, складывается впечатление, что средняя молекула нуклеиновой кислоты не в два, а в пять раз длиннее средней белковой молекулы. Так что в итоге вариативность оказывается выше не у белка, а у нуклеиновой кислоты.

К началу 1950-х уже не оставалось сомнений не только в том, что нуклеиновая кислота может выступать носителем генетического кода, но и в том, что она им действительно является.

Итак, почему же нуклеиновая кислота, а не белок?

Вопрос «почему» в делах научных всегда является не совсем корректным, но его ведь так интересно ставить! Разумеется, надо помнить, что ответ на вопрос «почему» всегда является предположительным и нельзя считать его такой же непреложной истиной, как экспериментально подтвержденный ответ на вопрос «что?».

Что касается данного случая, то мои предположения таковы: белок слишком уж сложен и обладает слишком уж большой вариативностью. Если бы шаблон структуры белка хранился в белке же, то было бы гораздо сложнее добиться точного копирования формы этого белка при каждом делении клетки из поколения в поколение живых существ. Слишком много появлялось бы возможностей для совершения ошибки.

А вот полинуклеотидная цепь — другое дело. Ее сахаро-фосфатная основа, столбик атомных колец, имеет гораздо более прочную структуру, чем относительно хрупкая полиглициновая основа белковых молекул, представляющая собой просто цепь

атомов. Кроме того, на каждом из звеньев цепочки организму предлагается выбор всего из четырех знаков, а не из двадцати двух, таким образом, его задача упрощается.

СПИРАЛЬ

И все равно вопрос о том, каким же именно образом генетический код в целостности и сохранности передается из клетки в клетку, остается у нас пока без четкого ответа. Пусть даже полинуклеотидная цепочка лучше годится для этой задачи, чем полипептидная, это не объясняет нам, как же все-таки сохраняется код.

Первый шаг к решению этой загадки был сделан в ходе тех же экспериментов (по установлению количества пуринов и пиримидинов), результаты которых разгромили тетрануклеотидную теорию.

На первый взгляд показалось, что неравенство в количестве пуринов и пиримидинов — признак того, что никакие закономерности установлены вообще не будут. К примеру, количество адениновых групп, как правило, оказывалось больше, чем количество гуаниновых групп, но соотношение их никогда не было одним и тем же у разных видов живых существ. В нуклеиновых кислотах, полученных из морских ежей, аденина обнаруживалось в два раза больше, чем гуанина, а в нуклеиновых кислотах человека — только в полтора. А у других видов живых существ, наоборот, гуаниновых групп оказывалось больше, чем адениновых.

Однако со временем обнаружили некоторые общие закономерности, верные для всех видов живых существ, от человека до вирусов:

1) общее количество аденинов во всех изученных нуклеиновых кислотах всегда оказывалось

примерно равным общему количеству тиминов в ДНК или урацилов в РНК;

2) общее количество гуанинов во всех изученных нуклеиновых кислотах всегда оказывалось примерно равным общему количеству цитозинов;

3) таким образом, общее количество пуринов (аденинов и гуанинов) должно быть равным общему количеству пиримидинов (тиминов и цитозинов в ДНК, урацилов и цитозинов в РНК).

Это были уже интересные закономерности, и дальнейшие события показали, что они являлись также важным ключом к структуре нуклеиновой кислоты. Однако для правильного их использования требовался решающий вклад — и он был сделан в 1953 году, когда английский физик М. Уилкинс произвел исследование нуклеиновых кислот с помощью рентгеновского излучения, а сотрудничавшие в Кембриджском университете англичанин Ф. Крик и американец Дж. Уотсон на основе этой работы выдвинули важную теорию о строении нуклеиновой кислоты.

Метод дифракции рентгеновских лучей (с помощью которого впоследствии Кеидрю разработает точную модель трехмерной структуры белка), заключается в испускании на вещество пучка рентгеновских лучей. Большая часть лучей проходит сквозь облучаемое вещество напрямую, но некоторая часть, проходя через исследуемый материал, отклоняется от прямой линии.

Если атомы вещества, через которое проходят лучи, расположены в случайном порядке, то и эти отклонения будут случайными. В таком случае, подставив фотографическую пластину под лучи, прошедшие через исследуемое вещество, экспериментатор получает следующую картину — темное пятно в середине, соответствующее попаданию основного пучка лучей, и легкую дымку от отклонен-

ных лучей вокруг основного пятна, постепенно исчезающую по мере удаления от него. Интенсивность этой дымки на определенном расстоянии от центра будет одинаковой в любом направлении.

Если же структура атомов исследуемого вещества упорядочена, то и лучи отклоняются в одних направлениях больше, чем в других. Особенно хорошо это заметно в тех случаях, когда атомы упорядочены строго — например, в кристаллах. Пучок рентгеновских лучей, пропущенный сквозь кристалл, образует на фотопластинке красивый симметричный рисунок из линий, отходящих от центра. По расстояниям до этих линий и по углам, под которыми они расходятся, можно рассчитать относительное расположение атомов в кристалле.

Применять этот метод можно и к макромолекулам, составляющие которых повторяются неким упорядоченным образом. Расположение атомов в них не такое жесткое, как в кристаллах, но и не беспорядочное. Дифракционный рисунок получается более размытым и трудным для интерпретации, но это и не просто равномерно-градиентная дымка.

Уотсон и Крик, обрабатывая данные, полученные в результате дифракции рентгеновских лучей, пришли к выводу о том, что нуклеиновая кислота имеет форму трехмерной спирали.

Само по себе предположение это было не столь уж дерзким; как уже указывалось, полипептидная цепочка может изгибаться, а в 1991 году американские химики Лайнус Полинг и Р. Кори убедительно продемонстрировали, что полипептидные цепочки таких белков, как коллаген, имеют форму трехмерных спиралей, соединенных водородными связями¹.

¹ За это достижение и ряд более ранних работ, посвященных связям между атомами, Полинг получил в 1954 г. Нобелевскую премию в области химии.

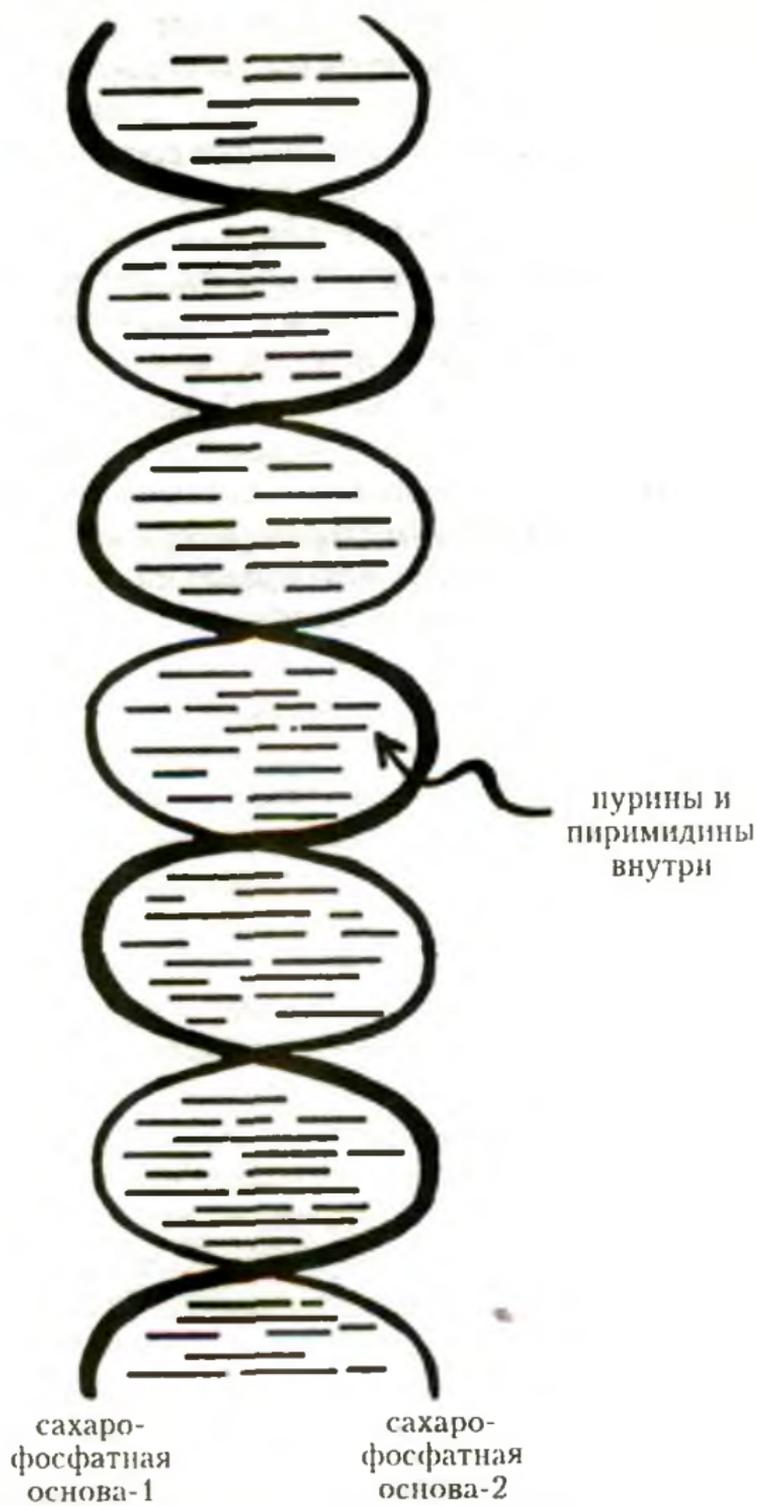


Рис. 47. Двойная спираль нуклеиновой кислоты

Однако предложенная Уотсоном—Криком модель нуклеиновой кислоты имела серьезные отличия от белковой модели Полинга—Кори. По Уотсону—Крику, нуклеиновая кислота состоит из двух полинуклеотидных цепочек, свернутых в две взаимосвязанные трехмерные спирали вокруг одной оси. Спиралевидные линии представлены сахарофосфатной основой, а пурины и пиримидины отходят от этих линий по направлению к центральной оси, как представлено на рис. 47. Именно эта модель наконец позволила разложить по полочкам все с таким трудом собранные данные о соотношениях пуринов и пиримидинов, и она же, как мы увидим в следующей главе, позволила дать ответ на вопрос о механизме репликации¹.

¹ За эти исследования Уилкинс, Уотсон и Крик разделили в 1962 году Нобелевскую премию в области медицины и физиологии.

Глава 9

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТЕЙ

СООТВЕТСТВИЕ ПУРИНОВ И ПИРИМИДИНОВ

Две спиралевидные нити молекулы нуклеиновой кислоты удерживаются воедино с помощью водородных связей между пуринами и пиримидинами в той точке, где они сходятся в центре спирали.

Соответственно, возможны три варианта таких водородных связей: связь между двумя пуринами, связь между двумя пиримидинами и связь между пурином и пиримидином.

Поскольку пурин состоит из двух колец, а пиримидин — из одного, то сочетание «пурин-пурин» означало бы появление длинной цепочки из четырех колец от одной нити основы до второй, сочетание «пиримидин-пиримидин» — короткой цепочки из двух колец, а сочетание «пурин-пиримидин» — «средней» цепочки из трех колец.

Если бы в двойной спирали имели место все три варианта, то для осуществления каждого из них требовались бы разные расстояния между нитями. В модели Уотсона—Крика, построенной на основе данных, полученных в результате дифракции рентгеновских лучей, такая организация невозможна. По всей протяженности двойной спирали нити

разделяет одно и то же расстояние. Соответственно, все связи должны принадлежать к одному из трех типов — либо «пурин-пурин», либо «пиримидин-пиримидин», либо «пурин-пиримидин».

Но если бы все связи в молекуле принадлежали исключительно к виду «пурин-пурин», то в ней не оставалось бы места пиримидинам, а если бы исключительно к виду «пиримидин-пиримидин», то куда деваться пуринам? Поскольку в природе еще не было обнаружено ни одной молекулы нуклеиновой кислоты, которая не содержала бы и пурины, и пиримидины, то оставалось только исключить вероятность наличия между нитями связей типа «пурин-пурин» и «пиримидин-пиримидин».

Соответственно единственно допустимым осталось сочетание «пурин-пиримидин». По всей длине спиралевидных нитей торчащему внутрь спирали пурина одной из них должен был соответствовать пиримидин другой, чтобы в середине молекулы их объединила водородная связь.

После этого уже легко было ответить на вопрос, какой именно из двух пуринов соединяется с каким именно из двух пиримидинов. Раз во всех исследованных молекулах нуклеиновой кислоты количество аденинов оказывается равным количеству тиминов (или урацилов), а количество гуанинов — равным количеству цитозинов, то понятно, что аденин всегда должен образовывать водородную связь с тимином или урацилом, а гуанин — с цитозином. Только это могло бы объяснить столь точные количественные соответствия веществ друг другу. Сочетание аденин-тимин приведено на рис. 48; сочетание гуанин-цитозин — на рис. 49.

Интересно, что и в сочетании аденин-тимин, и в сочетании гуанин-цитозин одна из двух водородных связей соединяет азот (N) и кислород (O). Если бы тимин связывался с гуанином, образова-

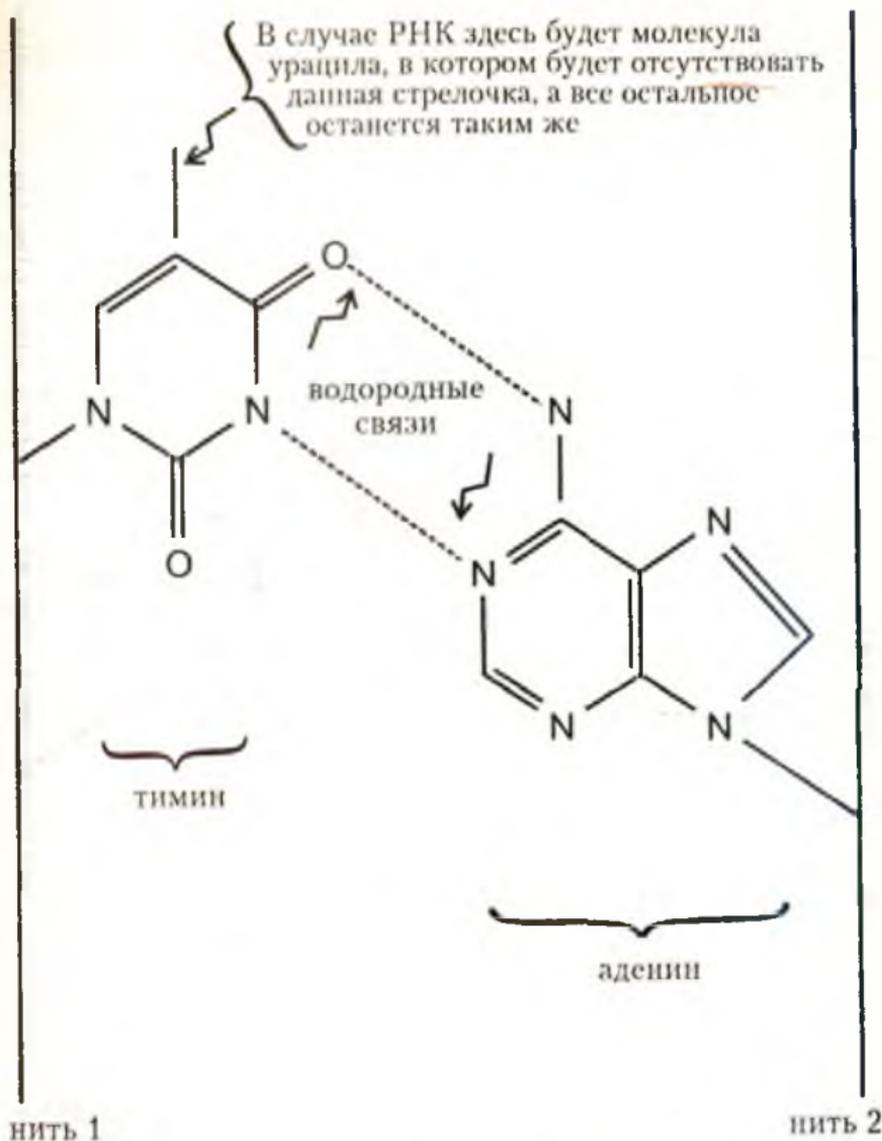


Рис. 48. Сочетание аденин-тимин

лась бы одна связь азот-азот (N-N) и одна связь кислород-кислород (O-O); если бы цитозин связывался с аденином, образовалось бы две связи N-N. То есть ни в одном из этих «неправильных» соединений не оказалось бы водородной связи N-O.

В итоге можно сказать, что поскольку расстояние между двумя сахаро-фосфатными нитями постоянно на всем протяжении молекулы, а пирины

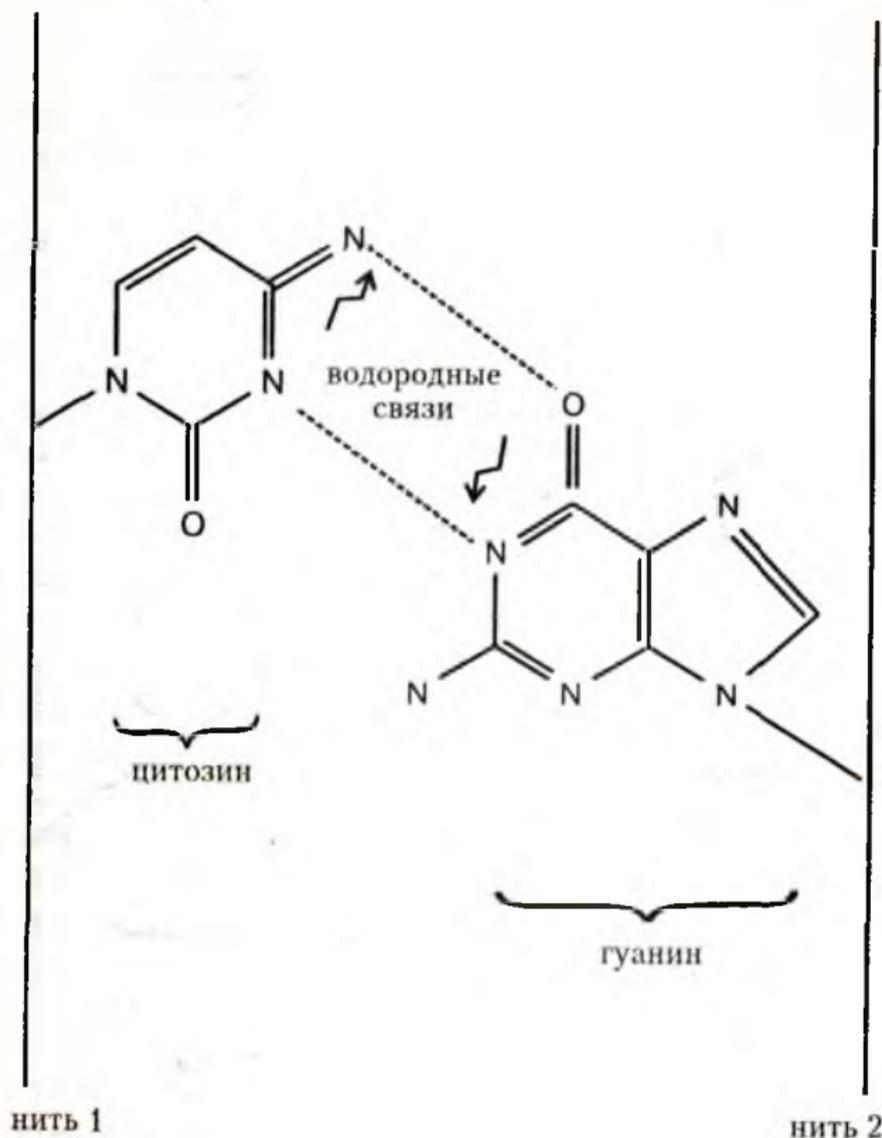


Рис. 49. Сочетание гуанин-цитозин

и пиримидины являются необходимыми ее составляющими, при этом существуют водородные связи типа N-O, то мы можем быть уверенными, что в молекуле имеются только сочетания аденин-тимин (или урацил) и гуанин-цитозин, и больше никаких.

Соответственно две спирали, объединенные в молекуле нуклеиновой кислоты, являются взаимодополняющими. Они не одинаковы — напротив, они

являются друг другу, так сказать, «подходящие противоположности». Если нам удастся точно установить порядок нуклеотидов нити 1 некоей молекулы нуклеиновой кислоты, то мы сразу же сможем установить и порядок нуклеотидов нити 2 той же молекулы. Аденину нити 1 будет соответствовать тимин нити 2 и наоборот (в случае РНК вместо тимина будет урацил). Гуанину нити 1 будет соответствовать цитозин нити 2 и наоборот.

Для простоты давайте обозначим аденин как А, тимин — как Т, гуанин — как Г, а цитозин — как Ц. Тогда, если мы будем знать, что одна нить в цепочке ДНК будет иметь на некоем участке нуклеотидный рисунок АТГГТТЦЦАЦАГАТАЦГГ, то мы уже будем знать, что нуклеотидный рисунок второй нити на этом участке будет выглядеть так: ТАААЦАГГТТГЦТФТГЦЦ¹. В этом отношении природа не менее разумна, чем мы с вами.

ДВА ЗА ОДИН

Модель двойной спирали, представленная Уотсоном—Криком, немедленно принесла свои плоды. Уотсон и Крик выдвинули идею о том, что при клеточном делении молекулы нуклеиновой кислоты, составляющие гены и хромосомы, реплицируются путем процесса, в котором каждая из двух имеющихся нитей служит моделью для своей пары.

Для простоты представьте себе молекулу ДНК, состоящую из двух нитей, в каждой из которых имеется только четыре нуклеотида. Так, нить А содержит: аденин, цитозин, аденин и гуанин — АЦАГ.

¹ Для РНК это будет справедливо, напомним, в том случае, если вместо Т (тимина) мы будем везде проставлять У (урацил).

Тогда, естественным образом, получаем следующую нить *B*: тимин, гуанин, тимин, цитозин — ТГТЦ.

И вот они разделяются. Нить *A* выступает теперь как модель. Она подхватывает свободные нуклеотиды, легко вырабатываемые клеткой и всегда находящиеся под рукой в необходимом количестве и ассортименте.

Первый нуклеотид нити *A* — аденин, и он автоматически образует водородную связь с молекулой тимиловой кислоты. Это происходит само собой. Все молекулы клетки — участники хаотического бесцельного движения, и, влекомые этим движением, они то и дело сталкиваются с получившимся свободно торчащим аденином. С некоторыми из них у аденина в таких случаях может образоваться водородная связь. Однако наиболее стойкой такая связь окажется лишь в том случае, если на аденин наткнется именно тимин. Тимин вытеснит любую другую молекулу, если к тому времени та уже успеет связаться с аденином, а сам уже не будет вытеснен ничем. По прошествии промежутка времени, крайне малого по нашим человеческим меркам (порядка одной тысячной секунды или даже меньше), но достаточно долгого, чтобы за него успели произойти миллионы столкновений на молекулярном уровне, тиминовая часть тимидиловой кислоты будет прочно закреплена на освободившемся аденине.

Таким же образом и второй нуклеотид нити, цитозин, свяжется с гуаниловой кислотой. Короче говоря, последовательность АГАЦ отделившейся нити *A* сама поспособствует формированию последовательности ТГТЦ вдоль себя. Тем временем отделившаяся нить *B* сформирует вдоль себя последовательность АГАЦ, аналогичную нити *A*. И вместо изначальной двойной спирали мы получим две точно такие же, как это изображено на рис. 50.

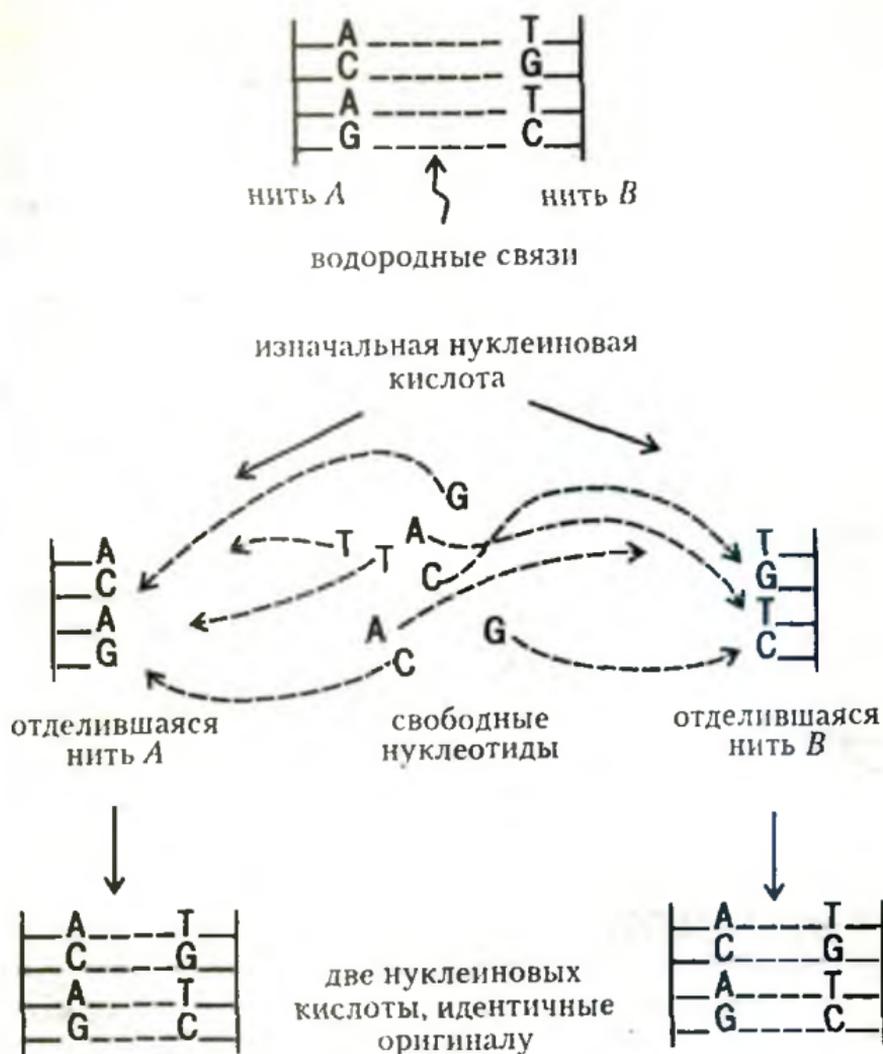


Рис. 50. Репликация

Модель строения и репликации нуклеиновой кислоты, предложенная Уотсоном и Криком, оказалась столь четкой и простой (ученые используют в таких случаях слово «элегантная») и при этом столь много объясняющей, что биохимическая общественность восприняла ее с восторгом. Ученые, в конце концов, ведь тоже люди — и если теория достаточно привлекательна, то она так и просится стать общепринятой.

И все же, сколь привлекательной ни была бы теория, необходимо иметь факты, свидетельствующие в ее поддержку.

Так вот, по модели репликации нуклеиновой кислоты, предложенной Уотсоном—Криком, получается, что сами отдельные полинуклеотидные нити ДНК никогда не распадаются. Пара нитей может распадаться, и каждая нить начинает тогда ловить свободные нуклеотиды, чтобы построить из них себе пару, но сама она все время остается неизменной. Конечно, когда клетка умирает, все ее полинуклеотиды распадаются, но пока клетка жива — этого не происходит.

Соответственно, осталось поставить эксперимент, результат которого будет одним в том случае, если нить распадается, и другим — если она остается нетронутой. Такой эксперимент и был проведен в 1958 году. Была выращена линия бактерий в среде, содержащей в большом количестве тяжелый изомер атома азота (так называемый азот-15, в противоположность обычному азоту-14). Этот изомер легко обнаруживается современными средствами. Бактерии постепенно внедряли азот-15 в различные синтезируемые ими вещества, и в частности — в новые полинуклеотидные цепочки. После очень долгого периода культивирования этих бактерий уже практически все их полинуклеотидные цепочки содержали азот-15. Обозначим каждую молекулу нуклеиновой кислоты, содержащую две нити с азотом-15, как «15-15».

Наконец, некоторое количество бактерий с ДНК «15-15» перенесли в среду, содержащую обычный азот-14, и дали прожить там ровно два поколения. Что же должно было по идее произойти?

Если полинуклеотидные нити расщепляются на мелкие фрагменты, вплоть до отдельных нуклеотидов, а затем объединяются заново, то все поли-

нуклеотидные нити, образованные в течение этих двух поколений, должны содержать азот-15. Разумеется, его содержание будет разбавлено притоком обычных атомов азота-14, так что в каждой из нитей азота-15 будет меньше, но присутствовать он должен в каждой. Нуклеиновые кислоты должны оставаться такими же — «15-15», и никаких различий между ними наблюдаться не должно.

Если же представление Уотсона—Крика верно и нити не распадаются, то при первой репликации нуклеиновые кислоты «15-15» распадутся на две нити «15». Каждая из них построит себе в пару новую нить; однако эти новые нити будут содержать уже не азот-15, а азот-14, так что нуклеиновые кислоты нового поколения будут состоять из одной старой нити и одной новой, то есть все будут выглядеть как «15-14».

При второй репликации две нити новой нуклеиновой кислоты опять разделятся. На этот раз половина из них будет «15», а вторая половина — «14». Так что третье поколение нуклеиновых кислот будет наполовину состоять из кислот «15-14», а наполовину — из «14-14».

По прошествии двух поколений нуклеиновые кислоты были подвергнуты внимательному изучению, и действительно обнаружилось, что они делятся на две группы — в молекулах одной имеется азот-15, а в молекулах второй — нет. Такие же результаты были получены и в экспериментах, проведенных в Национальной лаборатории в Брукхевене, только там в качестве подопытных материалов использовались клетки растений и радиоактивный водород. В итоге опять же одни хромосомы оказались радиоактивными, другие — нет.

Все это, конечно, не может однозначно доказать правоту гипотезы Уотсона—Крика, но определенно говорит в ее пользу. Если бы результаты оказа-

лись иными — скажем, все вновь создаваемые нуклеиновые кислоты оказались бы «15-15», — то на схеме репликации, предложенной Уотсоном—Криком, можно было бы ставить крест.

На самом деле все исследования, проводимые с тех пор, как Уотсон и Крик выдвинули свою теорию, только подтверждали ее, и вряд ли сейчас найдется биохимик, все еще не согласный с этой теорией.

Правда, известно несколько вирусов, которые содержат молекулы нуклеиновой кислоты, состоящие из единой полинуклеотидной нити, и они тоже каким-то образом реплицируются. Видимо, их репликация происходит в два этапа: сначала эта единая нить создает свою пару, а потом уже эта пара формирует дубликат изначальной нити.

Это явно менее эффективный способ, чем использование стандартных двойных спиралей, поскольку половина образуемых при нем нитей не идет в дело. Так что метод единой нити, хоть и вполне рабочий, используется лишь крайне ограниченным числом вирусов. У большей части вирусов и, насколько известно, у всех клеточных организмов спираль двойная.

Одним из следствий репликационной модели Уотсона—Крика является то, что в течение всей жизни организма полинуклеотидная нить не подвергается никаким изменениям. Той или иной нити повезет оказаться в яйцеклетке или сперматозоиде, откуда она продолжит движение в новый организм, где проживет еще одну жизнь. По этой теории вполне возможно, что сейчас где-то на земле существуют полинуклеотидные нити, прошедшие через бесчисленное количество поколений с самого момента зарождения жизни.

Хотя это, конечно, маловероятно. Большинство полинуклеотидных нитей прекращают свое существование вместе с организмом; лишь незначитель-

ное меньшинство их попадают в оплодотворенную яйцеклетку, чтобы прожить еще одну жизнь. С большой вероятностью все полинуклеотидные нити этого меньшинства — вторичные, сформировавшиеся уже по ходу жизни родителя. Так что, скорее всего, на земле сейчас существует очень мало полинуклеотидов старше ста лет.

Тем не менее сама теоретическая возможность существования прямо сейчас нити-партриарха, помнящей еще молодость Земли, представляет собой завораживающий пример неразрывного единства всего живого.

ОШИБКИ

Всегда ли репликация происходит идеально? А есть ли вообще что-нибудь, что всегда происходило бы идеально? Предположим, есть нить A , у которой в определенном месте находится тимин, и похоже, что сейчас сюда будет присоединен аденин. Но вдруг вместо него появляется соответствующим образом ориентированный гуанин и образует водородную связь. Остается вероятность, что аденин не успеет появиться достаточно быстро, чтобы выбить его, и линия нуклеотидов раньше объединится в новую нить, прочно закрепив гуанин на не предназначенном для него месте.

В этом случае нити пары будут не совсем соответствовать друг другу, вместо $A-B$ мы будем иметь $A-B'$.

При следующей репликации пара нитей разделится. Нить A сформирует другую нить, на этот раз полностью соответствующую образцу, поскольку ошибки встречаются редко, и практически никогда два раза подряд. И B' тоже сформирует нить, соответствующую своему образцу — A' , где

новообретенный гуанин вставит себе в пару цитозин вместо положенного в *A* тимина.

Это означает, что при репликации нуклеиновой кислоты *A-B'* будут созданы две разных нуклеиновых кислоты, *A-B* и *B'-A'*. В дальнейшем и та и другая будут размножаться путем новых репликаций — не учитывая, естественно, возникновения новых ошибок.

Нуклеиновая кислота *B'-A'* будет способствовать выработке не того же фермента, что *A-B*. Это уже, строго говоря, другой шаблон — генетический код подвергся изменению. Присутствие нового фермента внесет помехи в работу химического механизма клетки, и мы будем иметь дело с мутацией — наличием у дочерней клетки характеристик, не свойственных родительской. По мнению некоторых специалистов, именно мутациям мы обязаны появлению клеток с нарушенной регуляцией клеточного деления. Такие дефектные клетки делятся безостановочно, их количество бесконечно возрастает — такое явление мы называем раком.

Если эта новая нуклеиновая кислота *A'-B'* окажется в сперматозоиде или яйцеклетке, а впоследствии — в оплодотворенной яйцеклетке, то она будет присутствовать во всех клетках нового организма (не учитывая возникновения новых ошибок), так что мутация коснется не отдельных клеток, а всего организма в целом.

Мутацию может вызывать и «закольцовывание» нитей в процессе репликации. Для идеальной репликации нужно, чтобы все нуклеотиды каждой из нитей были открыты для бомбардировки свободными нуклеотидами, чтобы каждое звено цепочки могло найти для себя соответствие.

Однако предположим, что нить «закольцевалась» таким образом, что замкнутые в петлю звенья цепочки вышли из строя. В норме нить, имеющая

секцию, скажем, ЦТАГ, должна выстроить соответствующую ей секцию ГАТЦ. Однако же если часть ТА замкнулась в кольцо, а находящиеся по краям от нее Ц и Г сошлись рядом, то будет образована часть второй нити, составляющая всего лишь ГЦ. И опять же, эта дефектная нить при следующей репликации сформирует себе столь же дефектную пару; в получившейся таким образом молекуле нуклеиновой кислоты часть ТА будет безвозвратно утеряна.

Еще одной причиной возникновения мутации может стать изменение нуклеотидов отделившейся нити нуклеиновой кислоты под воздействием определенных химически активных веществ, оказавшихся в зоне репликации. В ходе репликации нуклеотиды окажутся увековеченными именно в таком измененном виде — снова мутация!

Любой фактор окружающей среды, приводящий к мутации, называется *мутагеном*. Нагревание — мутаген, поскольку на материале бактерий и плодовых мух было обнаружено, что с повышением температуры повышается и процент мутаций. Возможно, причиной тому ослабление с увеличением температуры и без того не очень сильных водородных связей. Разница в силе водородных связей, образуемых нуклеотидом со своей положенной парой и другим веществом, таким образом, оказывается менее значительной. Тогда увеличивается вероятность, что «положенный» аденин не сможет выбить с предназначенного ему места застрявший там гуанин, — а следовательно, и вероятность мутации.

Еще один сильный мутаген — радиация. Сюда входит и солнечный ультрафиолет, и рентгеновское излучение, а также множество видов излучения, испускаемого радиоактивными веществами. Воздействие любой из этих радиаций приводит к образованию в клетке свободных радикалов — фрагментов разрушенных молекул, чаще всего — молекул воды,

поскольку их количество сильно превышает количество всех остальных молекул в организме.

Свободные радикалы очень агрессивны, они соединяются практически с любой молекулой, которая окажется на их пути, изменяя ее при этом. Если их образуется много, то возрастает и вероятность того, что один из них наткнется и на молекулу нуклеиновой кислоты и изменит ее. Результатом будет опять мутация.

Если доза облучения чересчур велика, то генетический код жизненно важных клеток может оказаться поврежденным до такой степени, что клетки перестанут выполнять жизненно важные функции. Это приводит к лучевой болезни и смерти. Именно такую опасность несут в себе радиоактивные осадки.

Существуют и химические вещества, которые увеличивают риск мутации, соединяясь с нуклеиновой кислотой и изменяя ее структуру. Самым известным из химических мутагенов является печально известный после Первой мировой войны газ иприт и родственные ему газы класса «азотистые иприты».

Мутации будут случаться даже в самой мягкой и заботливой среде, поскольку полное устранение мутагенов невозможно. Солнце постоянно облучает все живое ультрафиолетом; земля, море и воздух имеют естественный радиационный фон; извне Земля постоянно подвергается бомбардировке космическими лучами. И в каждый процесс репликации всегда может вмешаться случай.

Иными словами, ошибки будут происходить всегда, и мутации будут случаться. Есть, к примеру, такая болезнь — гемофилия, при которой кровь не сворачивается, так что больной может истечь кровью от малейшей царапины. Причина ее — «врожденный порок», ошибка химической фабрики организма. Больной гемофилией с рождения не способен производить некий фермент или ферменты, необходи-

мые для того или иного этапа крайне сложного процесса образования тромбов. Как правило, подобная неспособность к выработке фермента по причине дефектной молекулы нуклеиновой кислоты в хромосоме является наследственной. Тем не менее, мутация может привести к развитию такого заболевания и у ребенка здоровых родителей. В среднем вероятность подобной мутации — один случай на тридцать тысяч родов. Кстати, мутация может и не проявляться — так, по причинам, в которые я сейчас вдаваться не буду, девочки, в отличие от мальчиков, могут являться носителями гена и при этом их кровь будет нормальным образом сворачиваться.

Но мутации — это не только разрушительные ошибки. Некоторые изменения могут, в редчайших случаях, сослужить организму добрую службу, поспособствовав лучшей его адаптации к окружающей среде. Именно мутациям мы обязаны эволюционированию путем естественного отбора. Так, сто лет спустя после того, как Дарвин сформулировал свою теорию на основе усердного изучения живых организмов, ученые подтвердили ее на молекулярном уровне.

РУКОТВОРНЫЕ НИТИ

При репликации нуклеиновых кислот все разнообразные свободные нуклеотиды должны соединиться воедино, чтобы занять свои места по цепочке. Очевидно, это происходит в два этапа. Сначала к нуклеотиду присоединяется второй фосфат — так сказать, довеском к первому фосфату. В результате получается «дифосфат». Затем этот второй фосфат замещается соседним нуклеотидом, и таким образом два нуклеотида оказываются связанными воедино вторичной фосфатной группой. По мере того

как подобное происходит по всей линии, образуется полинуклеотидная цепочка. Такую реакцию должен катализировать какой-то фермент. В 1955 году американский физик испанского происхождения Северо Очоа выделил из бактериальной ткани именно такой фермент. Добавление этого фермента в раствор дифосфатной разновидности нуклеотидов привело к сильному увеличению вязкости всего раствора. Он загустел и из раствора превратился скорее в желе — хороший признак формирования в веществе длинных и тонких молекул.

Если изначально взять соединения только одного типа, скажем, аденозиндифосфат (так называют адениловую кислоту, обладающую второй фосфатной группой), то формируется длинная полинуклеотидная цепочка адениловых кислот. Это полиадениловая кислота — ААААААА... Если изначально взять уридиндифосфат, будет синтезирована полиуридилловая кислота — УУУУУУУУ... И так далее. Если изначально взять два, три или четыре различных дифосфата, то и получившиеся в итоге полинуклеотидные цепочки будут содержать два, три или четыре компонента.

Сначала цепочки строятся медленно — имеется некоторый латентный период. Через некоторое время, когда часть цепочки сформирована, она выступает в качестве некоего ядра, вокруг которого цепочка формируется дальше, и реакция в целом ускоряется. Если в изначальный раствор добавить «для затравки» немного уже готового полинуклеотида, то латентного периода вообще не будет.

Если добавить в раствор аденозиндифосфата полиадениловую кислоту, быстро начинает формироваться новая полиадениловая кислота. Однако если в тот же раствор аденозиндифосфата добавить кислоту полиуридилловую, то это не ускорит процесса образования полиадениловой кислоты. Полиуриди-

ловая кислота является в данном случае неправильным примером.

Очоа работал с РНК. Годом позже, в 1956 году, американский биохимик Артур Корнберг проделал то же самое в отношении ДНК. Он выделил фермент, способствующий формированию длинных полинуклеотидных цепочек из отдельных дезокси-нуклеотидов, имеющих три (а не две) фосфатные группы. Такие нуклеотиды называют трифосфатами (примером трифосфата является уже упоминавшийся АТФ — аденозинтрифосфат. Однако он в своих экспериментах не создавал разновидностей ДНК из единого типа нуклеотидов (по крайней мере, в эксперименте с данным конкретным ферментом). Вместо этого цепочки ДНК создавались только тогда, когда в растворе были представлены все четыре различных нуклеотида. Более того, ДНК формировалась только тогда, когда в растворе, помимо трифосфатов, уже присутствовал пример ДНК с длинной цепочкой¹.

Очевидно, в лабораторных пробирках образование двух различных видов нуклеиновой кислоты проходит по-разному. РНК создается путем последовательного пристраивания нуклеотидов одного за другим, и строгой необходимости в шаблоне при этом нет. Образцы РНК способствуют лишь тем, что становятся ядрами, к которым могут крепиться новые нуклеотиды, а новые создаваемые цепочки являются копиями образцов, а не их «химическими парами». ДНК же, по всей видимости, даже в лабораторной пробирке размножаются с помощью репликации.

Такие различия кажутся вполне правдоподобными, поскольку это именно ДНК, а не РНК, является

¹ Очоа и Корнберг получили за эти достижения Нобелевскую премию 1959 года в области медицины и физиологии.

нуклеиновой кислотой, несущей характеризующие свойства генов и хромосом. Именно ДНК, а не РНК, является реплицирующимся материалом в клетках.

Неверно было бы утверждать, что молекула РНК не может реплицироваться, — может. Доказательством тому ряд простейших вирусов, в составе которых имеется только РНК, а ДНК нет вообще. Пример такого вируса — уже упоминавшийся вирус табачной мозаики, первый вирус, который удалось кристаллизовать. Проникнув в клетку листа табака, вирус принимается бурно размножаться внутри клетки, сотнями формируя новые молекулы вируса, каждая из которых содержит молекулу РНК, не похожую ни на одну из молекул РНК, имеющих в клетке листа, но в точности повторяющую молекулу РНК проникшего в клетку вируса. Эти новые молекулы РНК могли сформироваться только в результате репликации.

Тем не менее очевидно, что формы жизни, в основе которых лежит репликация РНК, оказались не столь успешными, как те, что используют репликацию ДНК. Кроме простейших вирусов, примеров первых наука не знает; более сложные вирусы, а тем более — клеточные организмы все имеют в основе своей жизнедеятельности репликацию ДНК.

Однако, тем не менее, РНК, как и ДНК, тоже имеется во всех клетках живых организмов, и свойства РНК у каждого вида живых существ свои. Как же специфические молекулы РНК могут передаваться из поколения в поколение без репликации?

Кажется, ответ заключается в том, что молекулы РНК могут формироваться с использованием в качестве модели молекулы ДНК. Годы биохимии принимали это предположение за наиболее вероятное, но четкие свидетельства в его пользу были получены только в 1960 году. Тогда было обнаружено, что молекулы ДНК могут служить образцами для

формирования молекул РНК из рибонуклеотидов и даже для формирования молекулы РНК, парной для представленной молекулы ДНК. Если в качестве образца представлена ДНК, составленная из однородных нуклеотидов, например, полиокситимидиловая кислота (ТТТТТТ...), то формируется молекула РНК, также состоящая из однородных нуклеотидов. В данном примере это будет полиадениловая кислота (АААААА...), поскольку парным элементом к тимину является аденин.

Если в качестве образца взята ДНК, имеющая в своем составе и дезокситимидиловую и дезоксиадениловую кислоты, то будет сформирована РНК, состоящая из парных к ним адениловой и уридиловой кислот. Насколько нам известно, адениловая кислота всегда формирует пару к дезокситимидиловой, а уридиловая — к дезоксиадениловой.

Подобное формирование парной РНК происходит в даже тех случаях, когда в среде имеются и другие нуклеотиды, не являющиеся химическими парами нуклеотидов образца. Иными словами, если в растворе имеются в наличии все четыре нуклеотида, то образец ДНК, составленный только из дезокситимидиловой кислоты, все равно будет выбирать из среды только адениловую кислоту.

Приведенные данные свидетельствуют не только в пользу гипотезы о производстве РНК по ДНК-образцам, но и лишней раз подтверждают правоту модели репликации по Уотсону—Крику в целом.

Соответственно наш вывод: ДНК является единственным носителем генетического кода клеточных организмов. Если РНК и несет в себе тот же код, то только потому, что получила его от ДНК.

В таком случае возникает вопрос: а зачем вообще живым организмам РНК? Если это — просто имитация, то для чего она сохраняется? Давайте рассмотрим этот момент поподробнее.

Глава 10

ВЕСТНИКИ ЯДРА

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РНК

Когда теории Уотсона—Крика еще не существовало, значение РНК никак нельзя было назвать недооцененным. Конечно, уже было известно, что это не основная составляющая хромосом, но очевидная связь между РНК и синтезом белков заставляла, пожалуй, даже переоценивать ее значение в глазах биохимиков.

Концентрация ДНК в различных клетках отдельного организма казалась величиной постоянной. Каждая клетка, не важно, растущая или нет, имеет одно и то же содержание ДНК. Это неудивительно, поскольку набор хромосом во всех клетках одинаков, а ДНК располагается именно в них. Единственным исключением являются половые клетки — яйцеклетки и сперматозоиды. В них имеется только по одной хромосоме из каждой пары, то есть — половина набора, так что не стоит удивляться, что и ДНК в них содержится вдвое меньше, чем в обычных, соматических, клетках.

Что же касается РНК, то ее концентрация в различных клетках одного и того же организма может быть совершенно разной. Эксперименты начала 1940-х годов неизменно показывали, что концепт-

рация РНК выше там, где интенсивнее ведется синтез белков. Растущие клетки более насыщены РНК, чем прекратившие рост, — ведь растущей клетке требуется удвоить свое белковое содержание за срок от возникновения до готовности к новому делению. Если часть ткани растет, а часть — нет, то концентрация РНК выше в растущей половине.

Богаты РНК и ткани, в которых происходит секреция веществ с повышенным белковым содержанием, — например, печень и поджелудочная железа. Более того, если в окружение клетки добавить ферменты, приводящие к расщеплению РНК (но не влияющие на ДНК), так, что молекулы РНК распадаются, от этого останавливается и производство белков.

В целом становится ясно, что РНК имеет самое непосредственное отношение к синтезу белков. Важность синтеза белков для процесса жизнедеятельности столь велика, что в начале 1950-х не могло не возникнуть общепринятого воззрения, что именно РНК является наиболее фундаментальной и жизненно важной разновидностью нуклеиновой кислоты.

Однако эти РНК-приоритетные взгляды продержались недолго. Весь накопленный опыт свелся, наконец, к тому, что ДНК первична, а РНК — вторична по отношению к ней. Это предположение подтверждается и тем, что присутствующая в хромосомах РНК составляет менее 10 процентов общего количества содержащихся в ней нуклеиновых кислот, хотя внутри ядра существует небольшая структура, получившая название «ядрышко» и состоящая, похоже, только из РНК. Логично предположить, что РНК постоянно формируется около ДНК хромосом, а затем направляется на хранение в ядрышко.

Поскольку белок находится главным образом в цитоплазме, то и РНК стали искать именно там — и действительно обнаружили. На самом деле в цитоплазме находится большая часть РНК клетки, а ДНК там нет вообще. Это значит, что РНК должна каким-то образом переходить из ядра клетки в цитоплазму после формирования. Под электронным микроскопом удалось сфотографировать, как некое вещество начинает в виде пузырьков выпираться из ядра и выталкивается из него в цитоплазму. Выяснилось, что эти пузырьки действительно содержат РНК.

Получается, что РНК считывает генетический код с находящейся в хромосомах ДНК и передает его в цитоплазму, где и управляет формированием белков на основе полученных от ДНК данных. Ранее я уже упоминал, описывая теорию «один ген — один белок», что создавалось впечатление, будто каждый ген управляет созданием одного определенного фермента. В принципе это так и есть¹, только делается не напрямую. На самом деле некий определенный ген (ДНК) создает определенную РНК, которая, в свою очередь, уже создает определенный фермент. Так что полностью схема звучит так: «одна ДНК — одна РНК — одна полипептидная цепочка».

Понять эту систему будет проще, если найти аналог в технологиях, используемых человеком. Примерно полтора года назад была введена мет-

¹ Такое мнение было общепринятым на время написания книги, но напомним, что последние исследования свидетельствуют о том, что один ген может управлять, за счет особого механизма, в тонкости которого мы здесь вдаваться не будем, синтезом не одного, а нескольких полипептидов. По крайней мере, у сложных организмов каждый ген кодирует в среднем по три полипептида, хотя у простых бактерий это соотношение действительно близко к классическому «один ген — один белок». (Примеч. пер.)

рическая система, и наука впервые за всю свою историю обрела действительно логическую систему измерений.

Одной из фундаментальных единиц метрической системы является метр — изначально определенный как одна десятимиллионная расстояния от экватора до Северного полюса по Парижскому меридиану. Однако вскоре выяснилось, что это расстояние лишь приблизительно соответствует десяти миллионам метров, и в итоге сошлись на том, что эталоном метра будет платино-иридиевый брусок, хранящийся в тщательно кондиционируемом помещении в одном из пригородов Парижа.

Сейчас этот металлический брусок именуется «международным эталоном метра». Каждая страна, присоединившаяся к метрической системе измерений, получила копию этого эталона, являющуюся в данной стране «национальным эталоном метра». А в каждой стране этот национальный эталон уже используется, в свою очередь, для создания мерных линеек для промышленных, торговых и технологических целей.

Национальные эталоны хранятся в особых условиях, поскольку, если что-то случится с обычной линейкой — или, что хуже, с откалиброванными механизмами, такие линейки производящими, — обращение к национальному эталону всегда поможет эту ошибку исправить. А если что-то произойдет с национальным эталоном, то даже эту ошибку можно будет исправить с помощью международного эталона¹.

¹ Теоретически что-то может произойти и с международным эталоном, поэтому в 1960 году было принято соглашение окончательно определить метр через длину волны света, испускаемого атомами редкого газа криптона при нагревании до определенной температуры. Так что теперь все единицы измерений привязаны к неизменной природной константе (по крайней мере, в это хочется верить).

С нуклеиновой кислотой дела обстоят именно таким образом. ДНК — это «ядерный эталон», соответствующий международному эталону метрической системы. Поэтому он хранится в безопасном ядре, вдали от грубого и агрессивного мира цитоплазмы. Молекулы РНК — это «цитоплазменные эталоны», имеющие меньшее значение, соответствующие национальным эталонам или даже обычным линейкам. Ими не жалко рисковать ради важного дела синтеза белков.

Можно даже выдвинуть правдоподобное предположение о том, почему в состав ДНК входит тимин, а в состав РНК — урацил. Разница между этими двумя пиримидинами минимальна и заключается в одной-единственной метиловой группе. Более того, эта метиловая группа находится в таком положении (см. рис. 48), что не может влиять на образование водородной связи с аденином, так что в ДНК аденин спокойно связывается с тиминном, а в РНК — с урацилом. Никаких видимых различий между этими связями нет. Более того, в процессе репликации молекулы ДНК к аденинам крепятся тимины, а когда та же самая ДНК образует РНК, то на то же самое место крепятся урацилы. В общем, смена одного на другое кажется технически очень простым делом.

Мое личное рассуждение на этот счет таково: урацил служит не более чем «пометкой» РНК. Ведь обе нуклеиновые кислоты имеют разное предназначение. ДНК всегда остается в хромосомах, а РНК покидает не только хромосомы, где она создается, но и вообще все ядро. Каков бы ни был механизм, выпускающий из ядра РНК и удерживающий в нем ДНК, он должен включать в себя некий способ различать эти два вещества, и фактор различия должен быть при этом таким, чтобы не влиять на свойства нуклеиновой кислоты. По-

чему бы хотя бы часть этого фактора не может заключаться в отсутствии в РНК простенькой метиловой группы, периодически встречающейся в составе ДНК?

МЕСТО СИНТЕЗА

Давайте рассмотрим поподробнее цитоплазму — место синтеза белка с помощью РНК. Цитоплазма — это ни в коем случае не однородная спокойная жидкость, это сложная система, содержащая тысячи тысяч различных телец всех размеров, форм и функций. Самое известное из этих телец называется митохондрией (от греч. «mitos» — нить, «chondrios» — зерно). Митохондрии имеют вытянутую форму длиной до 7 микронов и диаметром в поперечнике от 0,5 до одного микрона (микрон — это одна миллионная метра). В среднем в цитоплазме каждой клетки равномерно распределено около 2000 митохондрий.

В конце 1940-х — начале 1950-х годов были разработаны методы для деления клеток на ядро и цитоплазму и выделения из цитоплазмы различных составляющих. Добравшись до выделенных из цитоплазмы митохондрий, ученые обнаружили, что они являются «электростанциями» клетки. Так и есть, практически все химические реакции, при которых производится энергия за счет распада молекул углеводов или жиров, происходят именно в митохондриях, в которых содержатся для этого все необходимые ферменты и коферменты.

За 1950-е годы было проделано много работы с использованием электронных микроскопов. Обеспечиваемого ими увеличения оказалось достаточно, чтобы ученые поняли, что митохондрии — весьма сложные тела. Интерес к ним все возрастал, затме-

вая интерес к любым другим тельцам, имеющимся в клетке.

А среди этих других есть, например, микросомы (от греч. «малые тела»), размером в 10 000 раз меньше митохондрий. Ученые их достаточно долго игнорировали, считая отколовшимися при выделении митохондрий частицами последних.

Правда, один момент свидетельствовал против такого предположения и подстегнул интерес к микросомам. Дело в химическом составе веществ.

В митохондриях содержатся белки и определенные фосфорсодержащие жирные вещества, именуемые фосфолипидами. Из веществ этих двух групп и строится практически вся митохондрия. В митохондрии содержится очень мало нуклеиновой кислоты — лишь полпроцента митохондрии составляет РНК.

Для производства энергии, чем и занимаются митохондрии, РНК не нужна, так что это неудивительно. Удивительно другое — в цитоплазме-то РНК очень много, так где же она в таком случае содержится, если не в митохондриях?

Оказалось, что РНК находится как раз в микросомах, причем в очень большом количестве. Соответственно, у ученых возникли сомнения в том, что микросомы это лишь «обломки» митохондрий. Не логичнее ли предположить, что это какие-то самостоятельные тельца, имеющие собственную функцию? А наличие в них множества РНК подтолкнуло к догадке: не здесь ли происходит синтез белков?

Вскоре эта догадка получила и экспериментальное подтверждение. В подопытные клетки были внедрены радиоактивные аминокислоты; клетки включили эти аминокислоты в свои полипептидные цепочки, и образовавшиеся в них белки оказались таким образом радиоактивно помеченными. Контакт клеток с радиоактивными кислотами был очень

коротким, а затем сразу же после этого состав клеток был проверен на радиоактивность, чтобы радиоактивность показали только белки, которые только что синтезированы и не успели далеко отойти от места своего синтеза. Результаты эксперимента показали, что радиоактивными оказались только участки с микросомами. Микросомы действительно являются «белковыми фабриками» клеток!

Теперь ученые навели свои электронные микроскопы на микросомы. В 1953 году американский химик румынского происхождения Джордж Паладе открыл крошечные тельца, плотно распределенные по сети мембран фракций микросом. К 1956 году он выделил эти крошечные (в 10 миллионов раз меньше митохондрий — размером, наверное, чуть больше отдельного гена) тельца и выяснил, что практически вся РНК микросом содержится именно в них. У некоторых клеток именно в этих многочисленных тельцах находится 90 процентов всей клеточной РНК. Сами эти тельца состоят на 50 процентов из белков и на 50 — из РНК. Они получили название «рибосомы», и с конца 1950-х годов интерес ученых к ним все возрастает. Собственно, рибосомы затмили по популярности даже митохондрии.

РНК НА МЕСТЕ

В конце 1950-х биохимики радостно решили, что в лице рибосом им предоставлен ключ к разгадке тайны синтеза белков. Считалось, что каждый ген производит РНК по схеме Уотсона—Крика, а эта РНК, в свою очередь, перебравшись в цитоплазму, собирается в отдельные рибосомы.

По такой логике, каждый конкретный фермент клетки будет синтезироваться отдельной рибосо-

мой, сформированной определенным геном. При этом не считалось, что каждая рибосома должна производить свой уникальный фермент — рибосом в клетке для этого слишком много. Скорее, предполагалось, что одна группа рибосом производит один фермент, другая — другой и так далее.

Такая схема казалась весьма правдоподобной, поскольку было известно, что в разных обстоятельствах клетки производят ферменты с разной скоростью. И вполне логично предположить, что обычно клетка задействует для синтеза лишь часть предназначенных для определенного фермента рибосом, а в особо важных случаях — подключает все свои мощности.

Но к сожалению, все оказалось не так просто. Иногда фермент синтезируется с такой скоростью, что очевидна работа очень большого количества рибосом — настолько большого, что крайне сложно поверить, что такая значительная часть рибосом клетки предназначена для выработки лишь одного фермента.

Какие еще предположения можно выдвинуть? Ну, допустим, что для синтеза некоего фермента предназначено лишь немного рибосом, тогда придется сделать вывод, что в некоторых обстоятельствах, когда требуется особо быстрая выработка белка, каждая из этих рибосом каким-то образом увеличивает свои производительные способности до невероятных величин. Тоже звучит неубедительно.

А тут еще новый вопрос возник — в связи с процессом инфицирования клетки вирусом. Зараженная клетка производит белки с такой же скоростью, что и здоровая, но характер производимых белков при этом меняется. Проникновение в клетку вируса прекращает производство белков самой клетки и вместо этого запускает процесс формиро-

вания белков вируса. Согласно теории рибосом, это могло означать, что вирус, попадая в клетку, заменяет рибосомы клетки на свои собственные. Но если вспомнить о малых размерах вируса, придется признать, что на такое он не способен физически. В вирусе может поместиться очень мало рибосом, и они никак не могут заместить все тысячи рибосом клетки.

И наконец, некоторое недоумение вызвало строение самой РНК, из которой состоят рибосомы. Они имеют особый состав, делающий описываемую теорию еще менее правдоподобной.

Как вам уже известно, ДНК различных видов живых существ очень сильно различаются между собой. В ДНК одних видов содержится много аденина и мало гуанина, вплоть до соотношения 3:1; в других же могут наблюдаться такие же пропорции, но уже в пользу гуанина.

Если рибосомная РНК формируется с помощью ДНК хромосом, то она тоже должна отражать эти базовые пропорции. По крайней мере, если модель репликации Уотсона—Крика верна. Однако рибосомная РНК не повторяет соотношения нуклеотидов, свойственного ДНК данного вида живых существ. Эксперименты с тканями всех живых существ показали, что соотношение всех четырех нуклеотидов в их рибосомной РНК примерно равно.

Так что же, модель Уотсона—Крика неверна? Неужели верна все-таки тетрануклеотидная теория? Биохимики отказывались в это верить. Они усиленно искали объяснения имеющимся данным и нашли их к 1960 году. Оказалось, что последние несколько лет они шли по ложному следу.

Да, рибосомы — действительно то место, где создаются белки, но средство их создания — не рибосомная ДНК. Рибосомная ДНК не является носителем генетического кода — она служит лишь основой

для формирования рибосом. Они — как заготовка для ключа, которая открывает любой замок, стоит только придать ей нужную форму.

Значит, должна существовать еще какая-то разновидность РНК, созданная путем репликации гена по Уотсону—Крику. Эта РНК должна выступать носителем генетического кода и передавать его от гена в рибосому.

Эта разновидность РНК получила название «информационная РНК», или «матричная РНК».

НАСТРОЙКА КЛЮЧА

Свидетельства о существовании матричной РНК стали убедительными только в 1960 году, когда в парижском Институте Пастера были выделены образцы РНК с ДНК-образным распределением пуринов и пиримидинов.

О ДНК-образном распределении свидетельствовал тот факт, что эта РНК оказалась способна связываться с нитями ДНК той же самой бактерии, из которой была получена и РНК, но не с нитями ДНК бактерий других видов. Соединение путем водородных связей нити ДНК с нитью РНК (получившуюся в результате молекулу называют «гибридной нуклеиновой кислотой») возможно только в том случае, когда обе нити являются «парными». Логично предположить, что раз исследуемая РНК оказалась парной к нити ДНК бактерий своего вида, то, значит, и создана она была именно методом репликации данной нити ДНК.

Очевидно, ДНК формирует матричную РНК с очень большой скоростью, потому что если пометить клетку радиоактивными атомами, то они сразу же обнаруживаются в матричной РНК, а через какое-то время — по всей клетке. Напрашивается

вывод, что после своего формирования матричная РНК быстро распадается на нуклеотиды, которые затем используются клеткой в различных целях.

Впервые матричную РНК обнаружили у бактерий. Вообще очень много последних открытий молекулярной биологии было сделано в ходе экспериментов на микроорганизмах. Однако ученые считают, что результаты их открытий в равной мере распространяются и на другие организмы. Так, в 1962 году матричная РНК была впервые выделена и из клеток млекопитающих. Альфред Мирски и Винсент Олфри из Института Рокфеллера получили ее из бычьей зубной железы, и в количестве, многократно превышающем то, в котором ее можно было бы выделить из бактерий.

Итак, вот такая картина считается сегодня общепринятой.

1. ДНК определенного гена формирует матричную РНК по модели репликации Уотсона—Крика. Получившаяся нить матричной РНК обретает пару, соответствующую создавшей ее ДНК (за исключением того, что у этой пары урацил там, где у ДНК — тимин). Таким образом, состоящая примерно из 1500 нуклеотидов матричная РНК несет в себе генетический код создавшего ее гена.

2. Молекула матричной РНК перебирается в цитоплазму и прикрепляется к незанятой рибосоме. Рибосомная РНК-«заготовка», объединившись с матричной РНК, обретает свою форму, а с ней — и способность производить нужный белок. Мне кажется, что при соединении с рибосомной РНК матричная РНК должна каким-то образом высвободить свои пурины и пиримидины для образования водородных связей в процессе строительства белка, который мы подробнее рассмотрим в следующей главе. Поэтому я считаю, что матричная РНК может крепиться к рибосомной РНК «с хвоста» — то есть

образовывая водородные связи с гидроксильной группой остатков рибозы по всей цепочке рибосомной РНК. Может быть, именно поэтому в состав РНК входит рибоза, а не дезоксирибоза. В дезоксирибозе, а следовательно, и в ДНК, такого свободного гидроксила нет, как уже было сказано в главе 7, и возможно, что РНК была «изобретена» именно ради этого дополнительного гидроксила. Только с его помощью РНК может выступать «курьером».

3. После того как сформировано несколько молекул белка (а может быть, и всего одна молекула), матричная РНК распадается и рибосома снова становится «чистым листом» для выработки в дальнейшем другого белка, может быть — аналогичного предыдущему, а может быть, и нет.

Весь этот процесс занимает две-три минуты максимум — что просто поразительно, особенно если учесть, что за это время сотни нуклеотидов точно располагаются для формирования матричной РНК, а затем — сотни аминокислот для формирования белка. С другой стороны, у вас может вызывать недоумение тот факт, что для создания одного-единственного белка требуется несколько минут, в то время как потребность организма в белках просто невероятна. Остается только вспомнить о том, что в каждой клетке имеются миллионы рибосом и за те же несколько минут все они в совокупности вырабатывают миллионы белковых молекул.

Теория матричной РНК решила загадки, мучавшие ученых умы в процессе долгого изолированного изучения рибосом.

Во-первых, больше нет необходимости считать, что у каждой клетки имеются особые рибосомы для каждого белка, который она способна синтезировать. Теперь рибосомы стали в глазах ученых универсальным материалом, готовым для временного использования любой молекулой ДНК. Соответ-

ственно пурино-пиримидиновое строение рибосомной РНК перестало кого-либо волновать.

Далее — данная теория убедительно объясняет, почему скорость формирования ферментов в клетке может быть различной. Если некий ген производит множество молекул матричной РНК, то их посредством он задействует такое же множество рибосом и развернет широкомасштабное производство фермента. Когда необходимость в этом ферменте проходит, матричная РНК легко рассыпается, оставляя рибосомные молекулы в полной готовности к выполнению новой задачи.

Механизм вирусного заражения и производства белков тоже становится в свете этой теории более понятным. Вирусу нет необходимости производить собственные рибосомы — он использует уже имеющиеся в клетке. Эксперименты с радиоактивно помеченными атомами, проведенные в 1960 году, убедительно показали, что после заражения вирусом никакие новые рибосомы не формируются. На самом деле вирус лишь каким-то образом прекращает производство матричных РНК в ДНК зараженной бактерии. Уже выработанные клеткой на момент заражения матричные РНК распадаются с обычной быстротой, рибосомы освобождаются, и их занимает матричная РНК, формирующая вирус.

После заражения белковый синтез в клетке продолжает идти по-прежнему, поскольку рибосомы продолжают работать, но их работой управляют теперь матричные РНК не бактерии-хозяина, а вируса.

Разумеется, перед биохимиками продолжает оставаться множество вопросов. Откуда некая молекула ДНК «узнает», когда надо вырабатывать множество молекул матричной РНК, а когда — чуть-чуть? Очевидно, ДНК каким-то образом постоянно получает информацию о состоянии клетки.

Если клетке не хватает того или иного компонента, каким-то образом стимулируется именно та ДНК, которая отвечает за фермент, необходимый для образования этого компонента. В результате необходимой матричной РНК производится больше, следовательно — больше нужного фермента, а в итоге — больше необходимого вещества. Если же чего-то в клетке избыток, то деятельность соответствующей ДНК должна подавляться.

Это поразительный пример системы с обратной связью. Совершенно очевидно, что клетка обеспечивает сложную систему всевозможных обратных связей. Раскрыть всю схему взаимодействия ДНК, РНК, ферментов и продуктов катализируемых ими реакций будет непросто. Однако решением этой задачи биохимики занялись с таким рвением, что мы вполне можем в некотором будущем надеяться на победу.

Глава 11

ВЗЛОМ КОДА

ТРИПЛЕТЫ

На протяжении всех предыдущих глав я намеренно избегал одного из главных вопросов синтеза белков: как же все-таки на основе нуклеиновой кислоты можно сделать белок? Сейчас мы уже можем этот вопрос конкретизировать: каким образом на основе той или иной матричной РНК можно синтезировать ту или иную полипептидную цепочку?

На первый взгляд решению этой проблемы может помешать все то же обстоятельство, о котором уже упоминалось. Нуклеиновая кислота — это «предложение», составленное из четырех «слов» — нуклеотидов, а белковая молекула — из двадцати двух «слов» — аминокислот. Каким образом информации, закодированной всего четырьмя символами, может быть достаточно, чтобы передать то же самое, что принято кодировать двадцатью двумя?

Сперва такие соображения могут сбить с толку, но на самом деле проблемы тут нет. Просто шаблонность нашего мышления заставляет сразу вспоминать о тех методах перекодирования, при которых один символ строго соответствует другому, как в публикуемых в газетах головоломках.

Так, допустим, если принцип кодирования заключается в подстановке вместо каждой буквы следующей за ней в алфавите, то слово, например, БЕЛОК в перекодированном виде будет выглядеть как ВЖМІЛ.

Однако те коды, которыми мы пользуемся чаще всего, используют другие принципы. Например, у нас в английском алфавите всего 26 букв, и их вполне достаточно, чтобы закодировать более 450 000 слов, содержащихся в третьем новом международном словаре Вебстера. Десяти символов — цифр от нуля до девяти — тоже достаточно для того, чтобы закодировать бесконечное множество чисел; более того, на самом деле для этого достаточно всего двух символов — 0 и 1, именно с их помощью кодируются все числа в компьютерах.

Все, что нужно для этого сделать, — это договориться о правилах группировки используемых символов.

Тогда наряду с 26 буквами мы получаем $26 \times 26 = 676$ двухбуквенных сочетаний, $26 \times 26 \times 26 = 17\,576$ трехбуквенных и так далее. То же самое можно сказать и о цифрах. Однозначных чисел может быть всего 9, двузначных — уже 99, трехзначных — уже 999 и так далее.

Следовательно, говоря о переводе нуклеотидов в аминокислоты, мы должны отбросить представления о переводе «знак в знак», а вместо этого принять нуклеотиды за элементы многозначных единиц. Да, матричная РНК может оперировать лишь четырьмя нуклеотидами, но это значит, что она может составлять из них $4 \times 4 = 16$ динуклеотидных комбинаций и $4 \times 4 \times 4 = 64$ тринуклеотидных комбинаций (триплетов). Все они приведены на рис. 51, где четыре нуклеотида обозначены своими инициалами: У — уридиловая кислота, Ц — цитидиловая, А — адениловая и Г — гуаниловая.

А Г Ц У

4 нуклеотида

АА	АЦ	ГА	ГЦ	ЦА	ЦЦ	УА	УЦ
АГ	АУ	ГГ	ГУ	ЦГ	ЦУ	УГ	УУ

16 динуклеотидов

ААА	АЦА	ГАА	ГЦА	ЦАА	ЦЦА	УАА	УЦА
ААГ	АЦГ	ГАГ	ГЦГ	ЦАГ	ЦЦГ	УАГ	УЦГ
ААЦ	АЦЦ	ГАЦ	ГЦЦ	ЦАЦ	ЦЦЦ	УАЦ	УЦЦ
ААУ	АЦУ	ГАУ	ГЦУ	ЦАУ	ЦЦУ	УАУ	УЦУ
АГА	АУА	ГГА	ГУА	ЦГА	ЦУА	УГА	УУА
АГГ	АУГ	ГГГ	ГУГ	ЦГГ	ЦУГ	УГГ	УУГ
АГЦ	АУЦ	ГГЦ	ГУЦ	ЦГЦ	ЦУЦ	УГЦ	УУЦ
АГУ	АУУ	ГГУ	ГУУ	ЦГУ	ЦУУ	УГУ	УУУ

64 тринуклеотида (триплета)

Рис. 51. Сочетания нуклеотидов

Теперь перед нами встает новый вопрос. Динуклеотидов слишком мало, чтобы кодировать все аминокислоты, а тринуклеотидов слишком много. Ну, недостаточным количеством мы обойтись не можем никак, так что остается только сразу перейти к триплетам.

Естественно предположить, что мы могли бы пользоваться и динуклеотидами, и тринуклеотидами, набрав в целом необходимые нам двадцать два составных знака (если мы говорим о двадцати двух аминокислотах, разумеется). Но этот вариант не годится из-за того, что белок не сможет различать границ между знаками — то есть, например, является ли сочетание АЦ динуклеотидом или частью триплета, скажем, АЦГ.

А если бы мы проскочили триплеты и обратились сразу к квадроуплетам, то просто бы запута-

лись в этих $4 \times 4 \times 4 \times 4 = 256$ различных комбинациях из четырех нуклеотидов. Так что сосредоточимся лучше на триплетах и посмотрим, годятся ли они для нашей цели.

Было произведено несколько попыток урезать число используемых триплетов для того, чтобы избежать нерациональной избыточности — траты 64 триплетов на всего 22 аминокислоты. Например, можно предположить, что нуклеотидная цепь читается с наложением, как показано на рис. 52. С помощью таких систем наложенных триплетов (обычно более сложным образом) можно свести число используемых тринуклеотидов аж к двадцати. На рисунке 52 наглядно показано, что каждый второй нуклеотид в такой цепочке входит одновременно в два триплета. Например, первый урацил является последним элементом триплета ГЦУ и в то же время — первым элементом триплета УЦА.

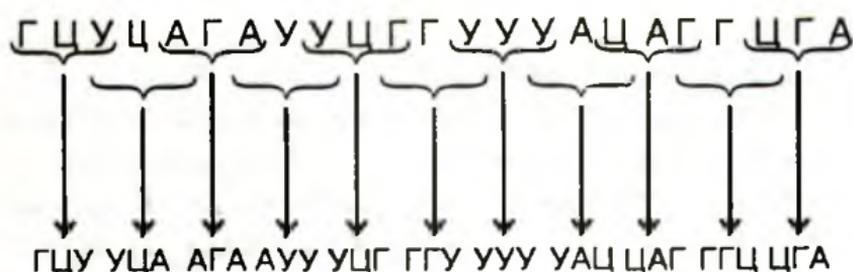


Рис. 52. Наложение кодов

У такой системы кодирования есть серьезные ограничения. В таком «сжатом» коде за триплетом ГЦУ обязательно должен следовать триплет, начинающийся с У, например УЦА. А вот АГА, например, за ним следовать уже не может. Таким образом, если ГЦУ отвечает за аминокислоту-1, а АГА — за аминокислоту-2, то в случае кодирования «с наложением» аминокислота-2 никогда не сможет следовать в составе белка за аминокислотой-1.

Подобные ограничения распространяются на все коды «с наложением». Как ни составляй информацию с помощью такого кода, все равно останется множество «запрещенных» последовательностей аминокислот.

А имеющиеся у нас знания о последовательностях аминокислот в белках (см. главу 5) свидетельствуют о том, что никаких «запрещенных» последовательностей не существует. Любые сочетания из двух, трех и более аминокислот — возможны!

То есть код не может идти «с наложением». Это должна быть однозначно читаемая последовательность — как на рис. 53. Триплеты могут следовать друг за другом в любой очередности, а следовательно — и аминокислоты тоже.

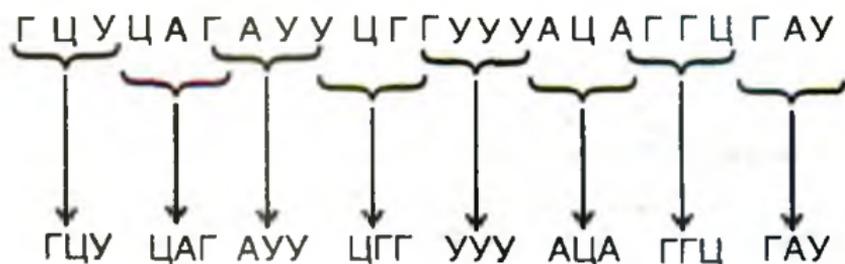


Рис. 53. Кодирование без наложения

И как всегда, какими бы убедительными ни казались рассуждения, они должны быть подтверждены экспериментально, что и сделал в 1961 году сам Крик со своими коллегами. Они взяли за основу закодированную молекулу нуклеиновой кислоты, с помощью которой уже сумели к тому времени добиться синтеза определенного белка, и добавили к ней один нуклеотид. Белок перестал синтезироваться. Добавили еще один — никаких изменений. Когда же добавили третий, молекула вновь заработала. Эти экспериментальные данные мы можем

	цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг:	изначальная последова- тельность триплетов
Добавле- ние А	цау: гцу: гцу: гцу: гцу: гцу: гцу: гцу: гцу: гцу:	последова- тельность триплетов сбилась
Добавле- ние еще одного А	цау: агц: угц: угц: угц: угц: угц: угц: угц: угц:	последова- тельность триплетов все еще сбита
Добавле- ние треть- его А	аца: уаг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг: цуг:	изначальная триплетная структура восстановлена

Рис. 54. Восстановление триплетной структуры

проиллюстрировать — рис. 54 — и, соответственно, трактовать в поддержку теории триплетов.

Однако в результате у нас получается все же 64 триплета на 22 аминокислоты. Соответственно, есть два варианта: либо 32 избыточных триплета — пустые, не несут никакой информации и попросту игнорируются, либо одна и та же аминокислота кодируется двумя-тремя различными триплетами. Как мы увидим, экспериментальные данные свидетельствуют в пользу второго предположения.

Код, в котором два или более символов обозначают одно и то же, называется вырожденным. Стало быть, именно к этому классу принадлежит и генетический код.

Подведем итоги:

1) генетический код состоит из тринуклеотидных комбинаций — триплетов, записанных по всей длине полинуклеотидной цепочки, причем каждый триплет представляет определенную аминокислоту;

2) генетический код записывается без наложений;

3) генетический код является вырожденным.

Кроме того, биохимики уверены, что

4) генетический код является универсальным. То есть один и тот же код действителен для всех живых существ — от самого маленького вируса до самой огромной секвойи.

Наилучшим тому подтверждением является способность вирусов использовать при заражении клеток собственную матричную РНК для производства белков с помощью рибосом, ферментов и вспомогательного химического аппарата самой клетки. То есть клетка явно понимает язык различных вирусов. И в лабораторных условиях, даже если матричную РНК одного вида живых существ помещали в условия химического подбора, свойственного другим видам, все равно ее язык оказывался понятным и фермент вырабатывался как ни в чем не бывало.

КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ МАТРИЧНУЮ РНК

Теперь мы имеем представление о том, что матричная РНК задействует рибосому и управляет синтезом определенной полипептидной цепочки через последовательность триплетов. Но каков механизм этого синтеза? Легко сказать, что некий триплет «соответствует» некоей аминокислоте, но что именно заставляет аминокислоты формироваться по триплетным инструкциям?

В конце 1950-х годов ответ начал вырисовываться, главным образом благодаря трудам американского биохимика Мэлона Хоагленда. В 1955 году он обнаружил, что перед тем, как включиться в полипептидную цепочку, аминокислоты присоединяются к адениловой кислоте. Это соединение получается особенно богатым энергией, и его можно считать «активированной аминокислотой».

Хоагленд пошел дальше и обнаружил в клетках присутствие относительно небольших фрагментов РНК, настолько маленьких, что они свободно растворялись во внутриклеточной жидкости. Они получили название «растворимая РНК», но по причинам, которые я сейчас вкратце изложу, чаще их определяют как «транспортную РНК».

Оказывается, существует несколько видов транспортной РНК, и каждый из них способен прикрепляться к адениловой части определенной активированной аминокислоты — каждая разновидность транспортной РНК присоединяется только к одной, «своей» активированной аминокислоте! Ход дальнейших событий понятен.

Предположим, что некая определенная транспортная РНК присоединяется к активированному гистидину, и только к нему. Тогда транспортная РНК «подгоняет» активированный гистидин к матричной РНК (именно за это она и удостоилась названия «транспортная»). Однако она подгоняет белок не к матричной РНК вообще, а именно к конкретному ее участку.

Транспортная РНК имеет «место для крепления», очевидно, представленное соответствующим триплетом, и этот триплет соединяется только с парным ему триплетом матричной РНК. Другими словами, если в транспортирующей гистидин молекуле РНК для крепления подготовлен триплет АУГ, то он соединится только с триплетом УАЦ матричной РНК. Таким образом, триплет УАЦ матричной РНК посредством транспортной РНК оказывается соединенным с гистидином, и только с ним. И везде на протяжении нити матричной РНК, где в ней присутствует триплет УАЦ, будет прикрепляться гистидин — именно таким образом реализуется «соответствие» белка и триплета в генетическом коде.

Проведенный в 1962 году эксперимент убедительно доказал именно такую схему. Ученые взяли молекулу транспортной РНК, которая обычно связывается с аминокислотой цистеином. Затем, после того как связь уже осуществилась, исследователи с помощью специальной методики сделали из цистеина другую, похожую аминокислоту — аланин. Транспортная РНК, не реагируя на изменения, доставила аланин туда, где должен был оказаться цистеин. Таким образом было доказано, что для осуществления связи между транспортной и матричной РНК сущность белка не имеет значения, а важна лишь парность пуринов и пиримидинов соответствующих триплетов обеих кислот.

После того как все транспортные РНК занимают свои места в нуклеотидной цепочке матричной РНК, все аминокислоты в ней «свисают вниз» рядом друг с другом в том порядке, который диктуется последовательностью триплетов матричной РНК (скопированной, в свою очередь, с ДНК гена). А после того как все аминокислоты собраны воедино и выстроены в правильном порядке, уже несложно с помощью различных биокаталитических процессов вызвать реакцию, которая объединит их в единую цепочку.

В 1962 году Говард Динцис из Массачусетского технологического института, работая с помеченными радиоактивными атомами аминокислотами, провел ряд экспериментов, позволивших проследить переход радиоактивности в белки. Оказалось, что транспортная РНК присоединяет аминокислоты к матричной РНК строго по порядку, как будто нанизывает бусины на нить. Таким образом устраняется вероятность нестыковок.

Предположим, у нас имеется последовательность АУУЦГЦУАГ. Если начинать отсчитывать триплеты с любого места, то мы можем насчитать

в ней: АУУ, УУЦ, УЦГ, ЦГЦ, ГЦУ, ЦУА и УАГ. Если бы транспортные РНК могли прикрепляться куда угодно, то какой из семи триплетов был бы использован? Одна транспортная РНК стремилась бы занять триплет УУЦ, а другая — УЦГ, претендуя тем самым на одно и то же место. На самом деле происходит так: одна транспортная РНК прикрепляется к АУУ. Только после этого следующая крепится к ЦГЦ, затем — третья к УАГ. Остальные четыре теоретически возможных триплета в расчет, таким образом, не принимаются.

Заодно Динцис установил, что все аминокислоты молекулы гемоглобина занимают свои места и связываются воедино за 90 секунд.

Описанная схема была воспроизведена в лабораторных условиях на материале не целых клеток, а клеточных фрагментов. В 1961 году Джерард Хьюрвиц из Медицинского центра Нью-Йоркского университета выстроил систему, в которой содержались ДНК, нуклеотиды и необходимые ферменты, и смог с ее помощью добиться формирования матричной РНК в пробирке.

И в том же году Дэвид Новелли провел эксперименты не только с ДНК и нуклеотидами, но и с рибосомами и аминокислотами. В ходе этих экспериментов ему удалось заставить матричную РНК не только сформироваться, но и, задействовав рибосомы, стать рабочей моделью для формирования определенного фермента — бетагалактозидазы.

СЛОВАРЬ ТРИПЛЕТОВ

Теперь осталось установить конкретику кодирования: какой триплет какой аминокислоте соответствует?

Первые достижения на этом поприще были провозглашены в 1961 году, и это было, пожалуй, важнейшее открытие за все восемь лет, прошедших с момента провозглашения теории Уотсона—Крика. Авторами этих эпохальных экспериментов были Маршалл Ниренберг и Генрих Маттей из Национального института здравоохранения.

Они здраво предположили, что для того, чтобы получить ключ, начинать надо с простейшей ситуации — с нуклеиновой кислоты, состоящей из повторов одного и того же нуклеотида. К тому времени благодаря трудам Очоа уже был разработан механизм образования таких цепочек с помощью нужного фермента, так что создание и использование в экспериментах, скажем, полиуридиловой кислоты стало делом несложным.

Так вот, Ниренберг и Маттей ввели полиуридиловую кислоту в систему, где содержались различные аминокислоты, ферменты, рибосомы и все необходимые компоненты для формирования белков. И из этой смеси им удалось получить белок, столь же простой, как и использованная учеными РНК. Последняя представляла собой цепочку уридиловых кислот, а первый — цепочку фенилаланинов.

Это было очень важное достижение. Полиуридиловую кислоту можно представить как УУУУУУУУ... Соответственно, в такой цепочке на любом участке может иметься только один триплет — УУУ. Единственной аминокислотой, использованной при строительстве полипептидной цепочки, стал фенилаланин, хотя в системе было полно и других аминокислот. Осталось сделать только закономерный вывод о том, что триплет УУУ соответствует аминокислоте фенилаланину.

Так был сделан первый шаг к расшифровке генетического кода: «УУУ означает фенилаланин», — гласила первая запись в «словаре триплетов».

Если вместо адениловой кислоты добавить в изначально однородный раствор уридилловой кислоты немного кислоты цитидиловой или гуаниловой, то мы получим полинуклеотиды с некоторым содержанием триплетов УУЦ и УУГ (с плавающим положением Ц и Г соответственно в триplete). В обоих случаях в фенилаланиновой по преимуществу среде будут обнаруживаться молекулы лейцина. В данном случае мы видим перед собой явный пример вырожденности генетического кода — один и тот же лейцин кодируется в двух случаях разными триплетами.

Если добавить в уже «загрязненный» нами раствор уридилловой кислоты еще немного адениловой кислоты, так, чтобы в итоговом полинуклеотиде среди У было разбросано еще и немного А, то вероятность попадания двух А рядом все еще крайне мала, но тем не менее в полинуклеотидной цепочке могут оказаться и триплеты ААУ, АУА и УАА. Обозначим их все для простоты как УАА.

Чем больше мы будем добавлять адениловой кислоты, тем чаще в итоговом полинуклеотиде будет встречаться УАА по сравнению с УУА. Сначала только триплеты типа УУА будут представлены в достаточном количестве, чтобы соответствующие им аминокислоты можно было определить, но по мере возрастания процента триплетов типа УАА можно будет распознавать новые аминокислоты, относящиеся каждая к одному из трех вариантов УАА. То же самое относится и к добавлению в возрастающем количестве цитидиловой или гуаниловой кислот. В итоговом белке будут обнаруживаться

17. УГГ — триптофан

18. ЦГУ, ЦГЦ, ЦГА, ЦГГ, АГА, АГГ — аргинин

19. ГГУ, ГГЦ, ГГА, ГГГ — глицин

20. АУГ — метионин

21. УАА, УАГ, УГА — стоп-кодона. (Примеч. пер.)

ся аминокислоты, соответствующие вариациям УГГ или УЦЦ.

А если одновременно добавлять и гуаниловую, и адениловую кислоты? Сначала в достаточном количестве для распознавания соответствующих им аминокислот будут представлены только УУА и УУГ, но затем появятся и триплеты из сочетания УАГ — а их будет уже шесть! Значит, следует ожидать и появления соответствующих им аминокислот.

Биохимики уверены, что в обозримом будущем генетический код будет полностью раскрыт путем составления полного словаря соответствий триплетов и аминокислот.

Глава 12

БУДУЩЕЕ

КЛЕТОЧНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Пожалуй, попытки увидеть будущее в хрустальном шаре — это самое рискованное из всех возможных занятий. Но оно же является и самым захватывающим. Лишь самые сильные духом и разумом люди могут удержаться от возможности по-пророчествовать, когда таковая представляется. Я в этом отношении не особенно сдержан, поэтому попробую, скрестив пальцы, заглянуть в будущее.

Мы находимся на пороге самых плодотворных достижений за всю историю биологии. Сейчас решены проблемы, еще лет двадцать назад казавшиеся неразрешимыми, и достижения, о которых можно было только мечтать, стали явью, а наука движется вперед такими темпами, каких человечество не видывало еще за всю свою историю.

Ученые уже используют фрагменты клеток для производства специфических белков. Нет никаких принципиальных препятствий против того, чтобы производить таким образом вообще любые белки. Эта возможность, которой мы обладаем уже сейчас, по сути, провозглашает нашу независимость от биологических формаций..

Взять хотя бы молекулу инсулина. Это вещество, необходимое для контроля над сахарным диабетом. От него зависит жизнь миллионов диабетиков. Сейчас его получают из поджелудочной железы забитых животных — быков и свиней. В мире на мясо забивается достаточно скота, чтобы инсулина хватило на всех нуждающихся.

Однако представим, что рост населения заставит будущие поколения перейти на растительную пищу. Тогда инсулин брать будет неоткуда.

В таком случае, получив из бычьей поджелудочной железы инсулинопроизводящие клетки, выделив нужную ДНК и рибосомы и собрав все остальное, мы сможем устроить «химическую фабрику», на входе получающую аминокислоты, а на выходе — готовый инсулин, причем для этого не нужно будет ни целого животного, ни даже целой поджелудочной железы.

То есть не то чтобы животное вообще исключается из такой схемы получения инсулина. Ведь изначальная ДНК и рибосомы должны быть получены из настоящей поджелудочной железы. Но после того как они уже получены, мы сможем поддерживать работу нашей «клеточной машины» очень долго и наша зависимость от животных резко уменьшится.

Возможно, нам удастся даже заставить саму ДНК реплицироваться. Тогда о поджелудочной железе как об органе животного можно будет просто забыть — достаточно будет просто поддерживать самообновляющуюся систему.

Не исключено, что этот день уже не за горами, поскольку в августе 1962 года Джордж Кочрен из университета штата Юта объявил о том, что ему удалось создать молекулу нуклеиновой кислоты из нуклеотидов с помощью клеточных фрагментов — без участия целой клетки. Полученная в результа-

те нуклеиновая кислота оказалась вполне жизнеспособным существом — это была нуклеиновая кислота вируса табачной мозаики, — и молекулы, синтезированные Кочреном, продемонстрировали свою способность инфицировать лист.

Разумеется, производить подобным образом можно будет не только инсулин. Множество других промышленно значимых химических реакций проводятся с помощью ферментов. Как правило, при этом используются ферментативные и синтезирующие возможности бактерий, плесеней и прочих микроорганизмов. Однако в каждом микроорганизме ежесекундно происходят, помимо нужных нам, тысячи других реакций, необходимых ему самому и отвлекающих его ресурсы от той единственной задачи, что ставит перед ним человек.

Если же мы установим систему из нуклеиновых кислот и ферментов, которые будут делать совершенно определенную работу по одной-единственной реакции, она станет для нас чем-то вроде в высшей степени специализированного микроорганизма, не имеющего собственных потребностей, безуданно работающего на нас молекулярного раба. Для решения этой задачи разовьется совершенно новое научное направление — клеточная инженерия.

Мы научимся даже создавать новые задачи для нуклеиновых кислот. После тонкой обработки температурой, радиацией или химическими веществами мутировавшие нуклеиновые кислоты станут производить уже другие белки. Конечно, большинство таких белков не будут иметь никакого практического значения, но вполне возможно, что среди них окажутся и нужные для чего-нибудь необелки, которые будут выполнять задачи, прежде решавшиеся с помощью других белков, быстрее и эффективнее, а может — выполнять и совершенно новые задачи.

Если заглянуть совсем далеко вперед, то можно увидеть день, когда производство необелков будет осуществляться не методом научного тыка. Если мы будем достаточно знать о строении белка, то в конце концов сможем заранее просчитывать, какая структура нам необходима для осуществления той или иной задачи, которую не способен выполнять ни один из существующих белков. Затем, если мы хотя бы в минимальных количествах научимся синтезировать соответствующую нужной белковой структуре нуклеиновую кислоту, то производство самого белка можно будет считать уже налаженным.

В какой-то степени мы находимся сейчас в том же положении, что и, скажем, в 1820 году. И тогда можно было предсказать, что в некотором будущем химики научатся синтезировать органические вещества; что, научившись, они будут тысячами создавать вещества, в природе не существующие, что такие вещества можно будет специально создавать под конкретную задачу. Уже тогда можно было предсказать, что через полтора столетия в общее употребление войдут никогда не встречавшиеся в природе синтетические краски, синтетические нити, синтетические пластмассы и синтетические лекарства, многократно превосходящие любые натуральные аналоги. Однако звучали бы такие прогнозы невероятной фантастикой.

Сейчас же мы можем предсказать то же самое, но в отношении более тонкого и таинственного предмета — белковой химии.

КОНЕЧНАЯ ЦЕЛЬ

Перед человечеством открываются новые перспективы не только в области появления новых химических технологий. Знание порождает новое

знание, и молекулярная биология имеет поистине сказочное будущее.

Если удастся в достаточном количестве изолировать необходимую матричную РНК и определить управляющий ею фермент, то по матричной РНК можно будет определить и сформировавшую ее ДНК. Таким образом, будет открыт путь для составления «карты хромосом». Конечно, сделать это будет нелегко. Однако начало такой работе уже положено. В 1962 году Роберт Эдгар из Калифорнийского технологического института объявил о том, что сумел установить расположение около половины генов определенного вируса путем разработки ферментов, производимых каждым из них. Строго говоря, он использовал в своей работе не матричную РНК, а другие, мутационные, методики. К тому же в этом вирусе всего-то около 100 генов, а у человека их, может, и 150 000¹. Но мы же находимся только в начале пути! А в конце этого пути, возможно, будет определена каждая молекула ДНК в каждой хромосоме².

Далее прогресс будет двигаться в нескольких разных направлениях. Будут, например, размечены хромосомы различных тканей, что решит, наконец, мучающую ученых проблему причин, отличающих одну ткань от другой.

Такой сложный организм, как человеческий, начинается с единой оплодотворенной яйцеклетки, но с двойного набора генов. Более пятидесяти трилли-

¹ Напомним, что результаты проекта «Геном человека» свидетельствуют о 30–50 тысячах генов. (*Примеч. пер.*)

² Что и было проделано в ходе амбициознейшего международного проекта «Геном человека». Проект был начат в США в 1986 г. и закончен усилиями ученых из двадцати стран мира в 2003 г. Однако пока речь идет лишь именно о составлении карты генома, а не об установлении точной функции каждого из генов. Последняя задача — дело ближайшего будущего. (*Примеч. пер.*)

онов клеток взрослого человека вырастают именно из нее всего за 47 последовательных циклов деления.

Можете сами проверить — после первого цикла деления клетка превращается в две, после второго — в четыре. Проведите эту процедуру 47 раз и посчитайте, сколько получится — если, конечно, у вас хватит терпения.

При каждом цикле деления хромосомы реплицируются, так что все клетки организма содержат одинаковый набор генов. Соответственно, следовало бы ожидать, что и образование ферментов, и все химические механизмы в них будут протекать одинаково.

Но это не так. Клетки каждого органа и каждой ткани в органе производят собственные ферменты и обладают собственными уникальными свойствами. Нервная клетка, почечная клетка, клетка слюнной железы — все они отстоят от первоначальной оплодотворенной яйцеклетки на 47 циклов деления, и при этом как же они отличаются друг от друга!

Химическая подоплека такого развития сейчас только начинает изучаться. До последнего времени не было известно, теряют ли клетки различных тканей наборы генов в процессе дифференциации или обладают полным набором, часть генов в котором подавлена или нейтрализована.

Однако недавние эксперименты свидетельствуют в пользу последнего предположения. Ученые из Оксфорда провели следующий эксперимент: они убивали ядро яйцеклетки лягушки ультрафиолетовым излучением, а затем вставляли вместо него ядро, взятое у эмбрионов лягушки или даже у только что вылупившихся головастиков. Тридцати процентов ядра клетки эмбрионов оказалось достаточно, чтобы началось деление яйцеклетки, и вы-

растали нормальные взрослые лягушки. Четырех процентов от ядра клетки желудочной стенки только что вылупившегося головастика тоже оказалось достаточно! Очевидно, что даже после окончательной дифференциации в ядре клетки лягушки сохраняется полный набор генов, необходимый для производства полноценной лягушки¹.

Работа Ру-чи Хуанга и Джеймса Боннера из Калифорнийского технологического института свидетельствует о том же. Они исследовали белковую составляющую хромосом и обнаружили, что в некоторых случаях посредством удаления определенных видов присутствующего в хромосоме белка удается увеличить производство матричной РНК. Соответственно, логично предположить, что некоторые белки работают как «блокираторы», подавляя действие определенных молекул нуклеиновой кислоты. В таком случае любая сколь угодно специализированная клетка может содержать полный набор генов, а в дополнение к нему — индивидуальный набор белков-ингибиторов, подавляющих в нервных клетках действие одних генов, в мышечных — других и так далее.

Если это окажется именно так, то есть перспектива научиться и «разблокировать» заблокированные гены. И не сумеем ли мы в этом случае когда-нибудь отращивать ампутированные конечности, заставляя клетки дедифференцироваться и дифференцироваться заново? Сможем ли мы, взяв образ-

¹ Сейчас подобное — клонирование методом переноса ядра — осуществимо и в отношении ряда млекопитающих, причем в отношении, скажем, кошек это уже поставлено на коммерческую основу для всех желающих. Американская компания Genetic Savings & Clone всего за 30 тысяч долларов готова утешить любого владельца только что погибшей кошки, вырастив точную копию умершего животного на основе ядра клетки, взятой из слизистой оболочки ротовой полости трупа. (Примеч. пер.)

цы эмбриональной ткани или оплодотворенных яйцеклеток, выращивать из них сердца или почки для трансплантации?¹

И речь идет не только об исцелении калек, но и об улучшении состояния здоровья всех людей. Мы сможем выправлять гормональный дисбаланс, сможем полностью победить рак.

В хромосомах можно будет заранее определять наличие того или иного наследственного заболевания или нарушения химического баланса на клеточном уровне, таким образом диагностируя заранее те болезни, которые могут развиваться только во взрослом возрасте². Диагностировать дефект возможно будет даже у тех людей, у кого в жизни не возникнет непосредственного проявления симптомов, поскольку они будут подавляться здоровой парной хромосомой — такая диагностика не является бессмысленной, поскольку заболевание может в полной мере проявиться у детей носителя.

Можно дойти в наших рассуждениях до такого будущего, когда все будут в общепринятом порядке подвергаться генному анализу, как сейчас все поголовно вакцинируются. В итоге мы можем

¹ Клетки, о которых говорит автор, — недифференцированные, содержащиеся в эмбрионах и, в гораздо меньшем количестве, в организмах взрослых людей, называются сегодня «стволовыми». Работы в этом направлении на данный момент еще далеки от завершения. Управлять дифференциацией клеток пока получается плохо, и имеются лишь отдельные частные достижения — так, например, с помощью стволовых клеток, получаемых из пуповинной крови, можно добиться частичной регенерации миокарда после инфаркта, но в целом до появления отработанных общераспространенных методик пока далеко. (Примеч. пер.)

² А вот это — уже вполне реальная и распространенная процедура, более того — рутинная при искусственном оплодотворении, когда решается вопрос выбора эмбриона для рождения ребенка. Правда, в некоторых странах, сильно подверженных религиозному влиянию, генетический скрининг запрещен законодательно. (Примеч. пер.)

прийти и к появлению рациональной базы для евгеники — действий с целью устранения нежелательных генов и распространения желательных.

Возможно, на основе поголовного генного анализа населения удастся выявить и физиологическую подоплеку душевных болезней. Может быть, удастся установить комбинации генов, обеспечивающие высокий интеллект, творческие способности и все те качества, о которых только может мечтать человек.

Наступит ли тот день, когда мы достигнем своей окончательной цели и сможем сами разумно и целенаправленно творить нашу дальнейшую эволюцию, достигая все более и более совершенного состояния?

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие переводчика	5
Введение. Прорыв	9
<i>Глава 1.</i> Наследственность и хромосомы	19
<i>Глава 2.</i> Самое важное	29
<i>Глава 3.</i> Язык химии	41
<i>Глава 4.</i> Строительные кирпичики для белков	59
<i>Глава 5.</i> Форма белков	82
<i>Глава 6.</i> Поиски кода	101
<i>Глава 7.</i> «Золушка»	114
<i>Глава 8.</i> От цепочки к спирали	133
<i>Глава 9.</i> Взаимодействие нитей	145
<i>Глава 10.</i> Вестники ядра	164
<i>Глава 11.</i> Взлом кода	179
<i>Глава 12.</i> Будущее	193

Научно-популярное издание

Азимов Айзек

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

От теории эволюции до расшифровки ДНК

Ответственный редактор *Ю.И. Шенгеля*

Художественный редактор *И.А. Озеров*

Технический редактор *И.В. Травкина*

Корректор *О.А. Левина*

Подписано в печать с готовых диапозитивов 20.03.2006

Формат 76x90^{1/2}. Бумага типографская. Гарнитура «Петербург»

Печать офсетная. Усл. печ. л. 8,19. Уч.-изд. л. 8,01

Тираж 7 000 экз. Заказ № 1907

ЗАО «Центролиграф»

125047, Москва, Оружейный пер., д. 15, стр. 1,

пом. ТАРП ЦАО

Для писем:

111024, Москва, 1-я ул. Энтузиастов, 15

E-MAIL: CNPOL@DOL.RU

WWW.CENTRPOLIGRAF.RU

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленных диапозитивов

в ОАО «ИПК «Ульяновский Дом печати»

432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14

Айзек Азимов КРАТКАЯ ИСТОРИЯ БИОЛОГИИ

Знаменитый писатель-фантаст, ученый с мировым именем, великий популяризатор науки, автор около 500 научно-популярных, фантастических, детективных, исторических и юмористических изданий приглашает вас в увлекательное путешествие по просторам науки о живой природе, географии, истории, языкознанию.

В книге повествуется о сложном пути развития биологии со времен глубокой древности до наших дней. Вы узнаете о врачах и философах Античности, о монахах и алхимиках Средневековья, о физиках, геологах и палеонтологах века Просвещения, о современных ученых, внесших огромный вклад в науку, которая стала родоначальницей многих суперсовременных научных направлений. В книге также много интересных и остроумных историй об иллюзиях и суевериях, открытиях и феноменах, гипотезах и перспективах сложной науки биологии.



Книги А. Азимова — это оригинальное сочетание научной достоверности, яркой образности, мастерского изложения.

Также вышли в свет:

Занимательная мифология
Ближний Восток
Египтяне
Земля Ханаанская
Римская республика
Римская империя
История Англии
Расы и народы
Человеческий мозг
Кровь: река жизни
Мир измерений

В мире чисел
О времени и пространстве
Земля и космос
Царство Солнца
Занимательная арифметика
Загадки микрокосмоса
Часы, по которым мы живем
Популярная анатомия
Миры внутри миров
Темные века

Ральф Лейн-Толлуэй

Книга арбалетов

История средневекового
метательного оружия

Эта книга является самым полным изложением истории арбалета и его предшественников, а также подробным описанием устройств осадных метательных машин и луков.

От тяжелых осадных орудий арбалет отличался мобильностью, от лука — силой удара. Он оказался востребованным и пользовался популярностью, особенно после того, как в Третьем Крестовом походе Ричард Львиное Сердце с помощью арбалетчиков разгромил сарацин в битве при Арсуфе.

В своем развитии арбалет прешел путь от простой конструкции к оснащенным сложными и изощренными техническими приспособлениями формам. Особый интерес представляет глава о китайском арбалете с магазином, который был уникальным явлением в мире этого оружия. В книге представлены многочисленные иллюстрации, среди которых подробные чертежи и средневековые батальные картины. Она будет интересна историкам, спортсменам, любителям оружия и всем, кто интересуется Средневековьем.



Айзек Азимов

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Знаменитый писатель-фантаст, ученый с мировым именем, великий популяризатор науки, автор около 500 научно-популярных, фантастических, детективных, исторических и юмористических изданий приглашает вас в сложный и удивительный мир генетики.

А. Азимов рассказывает об историческом открытии носителя наследственных характеристик всего живого — ДНК, о том, какое значение оно имеет для науки. Автор подробно говорит о сложных функциях клеток, хромосом, белков, объединяя эти описания в захватывающий рассказ о революции в молекулярной биологии, благодаря которой человек оказался на пороге безграничных возможностей...

Книги А. Азимова — это оригинальное сочетание научной достоверности, яркой образности, мастерского изложения.

ISBN 5-9524-2230-6

