

1

Легше, ніж ви думаєте

Професор Кірк робить генетику простою, як *ACGT*.

Шеймус Кірк¹

Мій друг і колега Стів Візерс, також генетик, часто говорить про когось, що в нього чи в неї «мозок розміром із планету». Багато хто вважає, що тільки такі, дуже головаті люди здатні зрозуміти генетику. Цей предмет має репутацію складного... але це великий обман. Генетика на диво доступна. Якщо, закінчивши школу, ви здатні впевнено виконувати основні математичні операції з молодших класів, то не матимете проблем і з основами генетики.

Чому люди думають, що це складно? Імовірно, лише тому, що є доволі багато подробиць — тисячі різних патологій із різними ступенями важкості, багато з яких накладаються одна на одну. Щоб уповні зрозуміти генетичну хворобу, треба дещо знати про функціонування клітин, і тут також величезна кіль-

¹ Цілком можливо, що мій син не зовсім безсторонній критик. (*Тут і далі прим. автора, якщо не вказано інше.*)

кість особливостей. А втім, це просто інформація, нагромаджена на інформацію, кожен здатний зрозуміти будь-яку її окрему частину.

Наведу доказ: можливо, найважливіша інформація в генетиці — це взаємозв'язок між ДНК та білками. Цей зв'язок схожий на взаємини між буквами та словами, але (!) значно простіший. Ось факти: з білків побудовано чимало всякої «всячини» в організмі: вони слугують будівельними блоками клітин і прошарків між клітинами. Завжди, коли нашому тілу необхідно щось зробити, воно доручає цю справу білку. Коли б наші клітини захотіли сконструювати автомобіль, усі механічні деталі й електричні компоненти цієї автівки були б виготовлені з білків... так само, як і гараж для її паркування: білки не тільки для рухливих деталей. А самі білки складаються з амінокислот.

ДНК — це хімічна сполука, у якій міститься інформація. Ця інформація записана абеткою з лише чотирьох латинських букв: *A, C, G, T*. Цими буквами позначають азотисті основи¹, хімічні будівельні блоки ДНК.

На відміну від англійської, мова ДНК складається всього з 21 слова. «Букви» цих слів завжди включають групи по три азотисті основи — це троїстий код. Слово *SAT* англійською означає пухнастого домашнього нахлібника, але мовою ДНК у ньому закодовано амінокислоту гістидин. Двадцять «слів» у цій мові називають амінокислоти, а двадцять перше означає сигнал «стоп». Ген — це ділянка ДНК, яка кодує пев-

¹ Можливо, вам краще знайомий термін «нуклеотид», який складається з азотистої основи, приєднаної до інших структурних елементів ДНК.

ний білок, отож це низка груп по три, які говорять: «Зараз гістидин. Потім гліцин. Далі пролін. Добре, тепер стоп».

Можна уявляти собі, що азотисті основи — це літери, назви амінокислот — слова, які вони створюють, а гени — речення. Кожне речення пояснює, як будувати певний білок, і кожна молекула ДНК містить багато таких речень. Це посібник для побудови частин тіла.

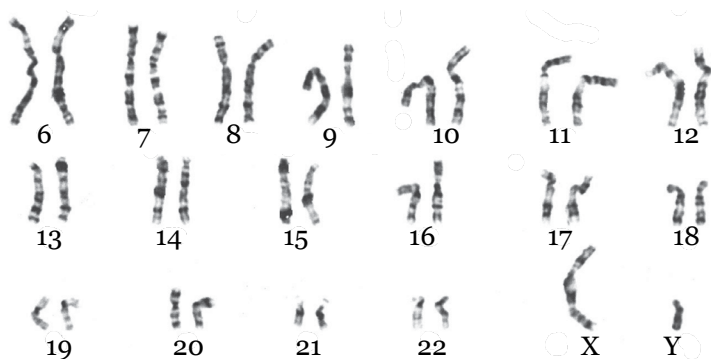
От і все. Це фундаментальна база генетики. Значно простіше, ніж навчитися читати, а ми ж вимагаємо цього від шестирічних дітей. Це навіть іще краще: насправді немає необхідності вивчати мову — достатньо просто зрозуміти, що є мова і як вона працює. За понад 20 років у генетиці я знаю написання лише трьох-чотирьох слів у кодї. Решту дивлюся, коли виникає потреба.

У генетиці немає концепцій, складніших за ту, про яку ви щойно дізналися, якщо раніше не знали. Решта — лише деталі.

На щастя, генетика, попри свою простоту, ще й захоплива. Візьміть, наприклад, хромосоми.

Хромосоми — фізична форма, яку приймає наша ДНК усередині клітин, — цілком дивовижні структури. Напевно, ви вже бачили фотографії, але про всяк випадок ось приклад на малюнку.





Це особливо прекрасний набір хромосом: вони мої. Однією з менш відомих переваг вивчення генетики колись була можливість препарувати й дослідити власні хромосоми, і хто міг протистояти такій спокусі? Нинішні студенти позбавлені цієї можливості через побоювання, що можуть дізнатися щось, чого не хотіли б знати. А шкода: є особливе задоволення в тому, щоб подивитися на свій геном під мікроскопом. Я думаю, це трохи схоже на те, як після операції дивитися на екрані, як працює власне серце, але без незручної необхідності розтинати грудну клітку.

Геном — це вся генетична інформація організму в цілому, і кожне живе створіння його має: ви, я, слимак, блакитний кит, капуста в салаті, який ви спожили на обід, ба навіть мікроби, що живуть під нігтями в офіціанта¹. Бактерії мають геноми; найпростіші й гриби їх мають; і віруси також. І скрізь, від бактерій до найскладніших організмів, геном організований у хромосоми. Кількість хромосом

¹ Бе!

вельми відрізняється в різних видів, і немає чіткого зв'язку між складністю організму та його кількістю хромосом. Скажімо, бактерії справді мають лиш одну чи дві хромосоми, круглі й невеличкі. Але чорні мурахи-бульдоги — значно складніші за бактерій — також мають тільки одну хромосому. Натомість у метелика *Polyommatus atlantica* їх аж 450!

Хромосоми, які ви бачите на фото, зняті в дуже особливий для них момент. Хромосоми найлегше спостерігати в таку мить, на півдорозі поділу клітини. Вони конденсовані й легко впізнавані як окремі структури. Люди (переважна більшість) мають 23 пари хромосом. Це 46 довгих тонких ниток ДНК загальною довжиною близько двох метрів у кожній із трильйонів клітин нашого тіла. Якщо два метри не надто вражають, згадайте, що розмір звичайного клітинного ядра, яке вміщує майже всю ДНК клітини, становить лишень якихось шість мільйонних метра в діаметрі. А якби воно було розміром із вашу вітальню, а ДНК — мотузкою, у вашій вітальні було б накручено 1000 кілометрів мотузки — достатньо, щоб протягти від Лондона до Берліна чи від Сан-Франциско до Портленда.

Більшість часу ця нитка не скручена в щільні жмути, які ви бачите на фото. Зазвичай вона тонким серпанком розтягнута й закручена по всьому ядру; не зовсім довільно, а організована у певний спосіб: нитки ДНК намотані спіраллю довкола білків, які називаються «гістони». Ця комбінація ДНК із білком зветься «хроматин», і це субстанція життя.

ДНК, як відомо, несе інформацію. Вона проносить її через покоління і з глибини часів. Ваша ДНК

є результатом довгого нерозривного ланцюга подій, що триває мільярди років. Вона копіювалася, копіювалася знову й знову, потроху змінюючись у процесі, починаючи з перших простих живих створінь, які з'явилися колись у прадавньому мілкому теплому морі. Вона пережила безліч різних форм через ссавців, пралюдей, через усе існування людства й аж до вашого зачаття. Вона несе в собі пам'ять про ту довгу подорож. Ми можемо й забути, але наші гени — ні.

Попрацюйте якийсь час у генетиці, і кожна хромосома набуває власної індивідуальності, точніше, ідеться про асоціації, що спадають вам на думку, коли хтось згадує якусь із них. Хромосома 1, наприклад, має бліду ділянку у верхній частині — її добре видно на моїй. Варто видалити цю ділянку в одній із двох копій у момент зачаття — і майбутня дитина матиме розумові вади й характерний вигляд обличчя з глибоко посадженими очима та низько поставленими вухами. У хромосомі 7 міститься ген муковісцидозу, за відкриття якого й високу наукову нагороду змагалися науковці (а переміг зрештою Лап-Чі Цуй, громадянин двох країн, Гонконгу й Канади, який тоді працював у Торонто). У 17-й можна знайти *BRCA1*, один із генів раку молочної залози. Історія перегонів за відкриття *BRCA1* темніша й сьогодні ще відлунує в патентних судах і в житті людей. Хромосома 15 асоціюється із синдромом Прадера-Віллі та Ангельмана: ці два дуже різні розлади нерозривно зчеплені, наче чудернацька танцювальна пара. У геномі людини є лише кілька місць, де гени пам'ятають, від когось з батьків вони походять, і, відповідно, вмика-

ються чи вимикаються, і в хромосомі 15 є одна така ділянка. Хромосоми 13, 14, 15, 21 і 22 акроцентричні: у них «талія» там, де мала б бути «голова». Іноді вони насправді зливаються «голова» до «голови» (робертсонівська транслокація). Y-хромосома — це пустище, присмертна хромосома, заповнена трупами зламанних генів. У неї заледве залишилися причини для існування, і все-таки вона поки що тримається.

Хромосомний аналіз, відомий також як каріотипування, був першим генетичним тестом. До нього існували й інші тести, здатні виявити генетичні розлади, наприклад мікроскопічне дослідження мазка крові для виявлення серповидноклітинної анемії. Але саме каріотипування — це *по-справжньому* генетичний тест. Ба більше, воно довгий час було єдиним тестом на генотип: він заразом досліджує весь генотип людини на порушення. Це погляд із висоти пташиного лету, не достатньо детальний за нинішніми стандартами, але він витримав випробування часом і ми досі його використовуємо.

Мені завжди було цікаво, як людський досвід завоює нову технологію. Візьміть, наприклад, польоти. Небагато часу минуло з моменту винайдення літальних апаратів на двигунах, як авіація вже виробила власну народну мудрість: «Лети, орієнтуйся, спілкуйся»¹. Є старі пілоти, і є зухвалі пілоти, та немає старих зухвалих пілотів. Ніщо так не пригнічує пілота, як висота над головою і злітна смуга позаду.

¹ Для надзвичайних ситуацій: лети — найперше, тримай літак на льоту; орієнтуйся — другий пріоритет — визначити, де ти й де міг би приземлитися; спілкуйся — коли перші два завдання під контролем, треба зв'язатися із землею та іншими літаками.

Те саме трапилось із цитогенетикою (наукою про будову та функції хромосом), навіть із новітніми генетичними технологіями. Є відомі пастки для молодих гравців. Існує шлях, яким ми завжди йшли (це завжди працювало, навіщо ж міняти?). І вже є традиція, хоч яка молода наша галузь.

Зокрема, традиція називання частин. Погляньте на хромосоми на фото й побачите, що деякі з них мають «талію» на половині довжини. Це центромера — структура, яка зчіплює і скеровує хромосоми під час поділу клітини. Вона ніколи не буває точно посередині хромосоми, а отже, є коротше й довше плече по боках від неї: їх позначають латинськими буквами p і q .

Чому p і q ? 1966 року, на ранньому етапі історії хромосомного аналізу, у Чикаго¹ зібрали конференцію задля стандартизації в описі хромосом. Вирішили, що коротке плече позначатимуть латинською p від французького *petit* — «маленький». Були спроби позначити його буквою s від англійського *short* — «короткий», але вочевидь французький цитогенетик Жером Лежен був переконливим оратором. А може, це була тактична поступка з боку тих, хто хотів залишити за собою довге плече.

На той момент, коли учасники конференції дійшли згоди щодо букви p , була вже глибока ніч. Англійські промовці виступили за те, щоб позначити дов-

¹ Імовірно, через результати поміж генетиків побутує міф, що це відбулося на нomenклатурній конференції 1971 року в Парижі. Та зі звітів тієї конференції очевидно, що питання p/q було вирішено задовго до того. Той самий міф розповідає, що букву q вибрали тому, що вона наступна в абетці. Я сам багато років розповідав цю казочку студентам, не давши собі труда перевірити її, аж доки не почав писати цю книжку. Перепрошую всіх, кого дезорієнтував.

ге плече буквою *l* (від англ. *long* — «довгий», *пер.*), але їм зауважили, що її легко сплутати із цифрою 1. Ніхто не хотів віддавати французам обидва плеча, і дискусія зайшла в безвихідь. Допоміг англійський генетик Лайонел Пенроуз, який запропонував букву *q*, бо вона не віддавала перевагу жодній мові, а до того ж в іншій галузі генетики було знамените рівняння $p + q = 1$, яке символізувало, що разом плече *p* і плече *q* дають цілу хромосому. На цей час, здається, усі вже втомилися сперечатись і радісно вхопилися за можливість врегулювати це питання і піти спати.

Роздивляючись плечі хромосоми, цитогенетики навчилися розпізнавати візерунки світлого й темного кольорів, утворені внаслідок взаємодії матеріалу хромосоми з барвниками, що використовуються в підготовці предметних скелець. Ви можете побачити ці смуги в моїх хромосомах. Ми вже згадували верхню частину (кінець плеча *p*) хромосоми 1; поєднайте це з тим фактом, що 1 — найбільша хромосома, і у вас не виникне труднощів з її знаходженням. А тепер погляньте на хромосому 7: це середнього розміру хромосома з помітною темною смугою біля кінця плеча *p*. Тепер ви ніколи не сплутаєте 1 із 7, і зможете вирізнити обидві поміж решти. Вітаю! Ви на шляху до того, щоб стати цитогенетиком.

Сортування хромосом за розміром, від 1 до 22 (хоча виявилось, що 21-ша насправді трохи менша за 22-гу), плюс X і Y, та за їхніми смужками з дедалі тоншими поділками в них привело до системи адрес. Хромосому 1 розділили на *1p* та *1q*. *1p* поділили на *1p1*, *1p2*, *1p3*... і так далі, аж на сьогодні ми маємо такі

адреси, як 1р36.33: номер хромосоми, плече хромосоми, смуга (3), підсмуга (6), підпідсмуга (3) і навіть підпідпідсмуга (3). Кожну наступну можна розрізнити тільки зі збільшенням роздільної здатності, і це потребує дедалі більших умінь. Коли я тільки починав у генетиці, це був один з основних способів поставити генетичний діагноз: фаховий науковець дивився в мікроскоп і помічав ледь видимі зміни — чогось бракує, щось зайве, щось переставлене. Тонкість аномалії, яку здатний помітити хороший цитогенетик, вражає.

Коли я спробував робити це, то мав проблеми навіть із розрізненням окремих хромосом, тому що вони в клітині не шикуються всі по парах, а лежать мішма на склі під різними кутами, часто накладаючись одна на одну. Щоб стати кваліфікованим цитогенетиком, треба щонайменше рік вдивлятись у хромосоми під мікроскопом під керівництвом фахівців, та ще багато років, щоб і собі стати фахівцем. Колись, можливо, доволі скоро, це робитимуть за допомогою якоїсь нової технології, а ці вміння застаріють.

Кількість хромосомного матеріалу в наших клітинах має велике значення. Коли його забагато чи замало, це може спричинити серйозні наслідки. Якщо не брати до уваги перебірки, що їх являє собою Y-хромосома, 21-ша — найменша з хромосом, з найменшою кількістю генів. І попри це, наявність трьох копій хромосоми 21 замість двох спричиняє синдром Дауна — складний стан, який позначається майже на кожній системі в організмі. І навпаки, брак однієї з двох хромосом 21 — це смертельна патологія, несумісна із життям навіть на ранніх термінах вагітності.

Є ще кілька інших синдромів, пов'язаних із цілими хромосомами. Наприклад, дитина з додатковою копією хромосоми 18 має синдром Едвардса¹. І ми вже бачили, до чого призводить зайва хромосома 13².

Фотографії хромосом, які ми бачимо, мають довгу історію. Перші дослідження клітин привели до відкриття, що в коників величезні гоноцити (клітини, які стають яйцеклітиною або сперматозоїдом) і пропорційно величезні хромосоми, що робило їх легкими для вивчення в добу, коли мікроскопи були слабкими й незручними в роботі. На початку ХХ століття встановили зв'язок між хромосомами та спадковістю. Але минули десятиліття, перш ніж цей багатонадійний початок реалізувався й встановили перший міцний зв'язок між хромосомами та хворобою людини. Більшу частину ХХ століття ми навіть не знали, скільки в людини хромосом. Вважалося, що їх 48, а не 46, і тому кожен, хто дивився, нараховував 48.

Відкриття пеніциліну сером Александром Флемінгом — найвідоміший приклад лабораторної помилки, яка дивом обернулася на краще. Флемінг, уже відомий дослідник, вивчав бактерію *Staphylococcus aureus*. Він пішов у відпустку, а коли повернувся, то виявив, що в чашці Петрі з культурою, яку він недбало залишив у лабораторії (відомій своєю неохайністю), поселилася пліснява й що довкола неї були ділянки, чисті

¹ Синдром Едвардса названий на честь британського генетика Джона Гілтона Едвардса, який описав цей стан 1960 року. Це був, мабуть, перший приклад генетичної патології, яку спочатку визначили, виявивши її внутрішню причину, на відміну від тих патологій з давно відомою клінікою, причини яких виявили пізніше.

² Хромосоми X та Y у цьому сенсі особливі — дивіться про це в розділі 4.

від бактерій. Флемінг дещо просунувся в розумінні властивостей пеніциліну, зокрема робив спроби виділити чисту речовину й розробити її медичне застосування, але дійшов висновку, що це, мабуть, не працюватиме, і залишив цей напрям досліджень. І вже інші, зокрема Говард Флорі (австралієць) та Ернст Чейн (британець, народжений у Німеччині), які працювали разом в Оксфорді, втілили це відкриття в придатні до застосування ліки. Попри це, хоча Флорі та Чейн отримали Нобелівську премію разом із Флемінгом, про них пам'ятають значно менше, ніж про Флемінга.

Здавалося б, що Тао-Чіу Шу, який зробив подібне випадкове відкриття, що мало глибокий вплив на цілу галузь медицини, а потім ще й успішно розробив і застосував його, мав би прославитися принаймні не менше за Флемінга. Але історія науки примхлива: піонерів не однаково пам'ятають за їхні внески. Ось чому ви знаєте, ким був Флемінг, але ніколи не чули про Шу.

І шкода, справді, бо Шу був людиною видатного характеру й великим піонером науки; про нього вже мали б зняти хоч один байопік. На сайті Американської конференції цитогенетики (*American Cytogenetics Conference, ACC*) з прекрасною адресою chromophile.org, є його фотографія 2000 року. Шу тримає в руках найпершу нагороду ACC за видатний внесок у цитогенетику — скляний предмет дивної форми. На тому фото він схожий на доброго старого дядечка. Але за пів століття до цієї світлини то був відчайдушний молодик. У 1950-х роках він залишив Китай — вельми не схожий на теперішній, — щоб досліджувати плодових мушок (знаменитих *Drosophila melanogaster*, яких так полюб-