

*Посвящается моим родителям
Робину Энфилду Кёрку и Розали Саксби.
С любовью и благодарностью за гены и воспитание*

THE GENES THAT MAKE US:
HUMAN STORIES FROM A REVOLUTION IN MEDICINE

Edwin Kirk



SCRIBE
Melbourne • London

Эдвин Кёрк

МАЛЬЧИК,
КОТОРЫЙ
НЕ ПЕРЕСТАВАЛ
РАСТИ и другие истории
про гены и людей

Перевод с английского

АНО
АЛЬПИНА НОН-ФИКШН

Москва, 2022

УДК 575
ББК 28.704
К82

В книге упоминаются социальные сети Instagram и/или Facebook, принадлежащие компании Meta Platforms Inc., деятельность которой по реализации соответствующих продуктов на территории Российской Федерации запрещена.

Переводчик Мария Елифёрова
Научный редактор Мария Осетрова
Редактор Валентина Бологова

Кёрк Э.

К82 Мальчик, который не переставал расти... и другие истории про гены и людей / Эдвин Кёрк ; Пер. с англ. — М. : Альпина нон-фикшн, 2022. — 312 с.

ISBN 978-5-00139-405-1

Как родить здорового ребенка? Отчего у моего ребенка проблемы с сердцем? Проявится ли у меня хорей Хантингтона, как у моего отца и деда? Тема генетических заболеваний в наши дни становится обыденной, однако, что такое медицинская генетика, многие представляют себе смутно. В отличие от терапевта, сопровождающего пациента от колыбели до могилы, врач-генетик следит за его жизнью еще до ее зарождения и спустя годы после ее завершения. За время своей профессиональной деятельности доктору Кёрку довелось принимать участие в судьбах тысяч людей, и этот период совпал с эпохой небывалого прорыва в генетике. Опыт практикующего врача и ученого в сочетании с даром рассказчика позволили автору написать великолепный обзор истории медицинской генетики и оценить ее перспективы, проясняя на реальных примерах самые сложные вопросы для всех желающих постичь тонкости этой новой науки.

УДК 575
ББК 28.704

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети интернет и в корпоративных сетях, а также запись в память ЭВМ для частного или публичного использования, без письменного разрешения владельца авторских прав. По вопросу организации доступа к электронной библиотеке издательства обращайтесь по адресу mylib@alpina.ru

ISBN 978-5-00139-405-1 (рус.)
ISBN 978-1925849394 (англ.)

© Edwin Kirk, 2020
This edition is published by arrangement with
Curtis Brown UK and The Van Lear Agency
© Издание на русском языке, перевод,
оформление. ООО «Альпина нон-фикшн», 2022

Содержание

От автора	7
Предисловие. Конец — и начало	9
1 Проще, чем кажется	15
2 Банкет в честь ДНК.....	29
3 Мальчик, который не переставал расти	57
4 Неопределенность.....	73
5 Иголки в стоге... иголок	95
6 Энергия!.....	117
7 Тератологический клуб.....	141
8 Как делают детей	175
9 Сложность	193
10 Ложка маннозо-6-фосфата	225
11 Пожалуйста, сделайте мне тест.....	247
12 Что будет дальше?.....	275
Словарь терминов	281
Благодарности	293
Примечания	297

От автора

В этой книге содержится ряд историй пациентов, которых я наблюдал. Чтобы сохранить врачебную тайну, мне пришлось внести в них значительные изменения, порой объединяя факты из жизни двух разных людей. Все истории основаны на реальных событиях, однако я постарался сделать так, чтобы по описаниям, приведенным здесь, невозможно было опознать ни одно конкретное лицо. Исключения составляют случаи, когда информация о пациенте уже была обнародована в медицинской литературе, тогда я обычно сохраняю ключевые элементы опубликованной версии. Я также излагаю истории некоторых людей, которые не являлись моими пациентами, в частности Джесси Гельсингера и Маккензи Каселлы. Оба последних случая уже получили широкое освещение в СМИ. Изложение биографии Маккензи в 11-й главе приводится с ведома и согласия ее родителей.

Предисловие

Конец — и начало

Генетике случается заносить меня в самые неожиданные места¹. Подвал, набитый сотнями ящиков с мышами. Мечеть в Пакистане и еще одна мечеть, в пригороде Сиднея. Банкетный зал, в котором собрались сотни людей, причем перед каждым стоят две рюмочки с ядом.

Однако, как правило, в жизни генетика нет ничего такого, что могло бы показаться случайному наблюдателю экзотикой. Мы посвящаем много времени совещаниям и работе с документами. Как все медики, мы осматриваем пациентов в кабинетах клиник или больничных палатах. Стандартное офисное оборудование занимает в наших лабораториях не меньше места, чем высокотехнологичные приборы. И даже эти приборы выглядят не слишком впечатляюще. Порой среди них попадаются образцы футуристического стиля, но в основном наше оборудование явно выполнено в стиле промышленного дизайна типа «унылый серый ящик».

И все же внешность обманчива. В генетике происходят удивительные вещи: тихая революция уже произвела коренные изменения в некоторых областях медицины, а вскоре затронет и остальные. В ближайшие годы секвенирование вашего генома станет обыденной процедурой. Велика вероятность, что вы проделаете ее буквально на днях, если уже не проделали. Через одно-два десятилетия ваши генетические данные будут занос-

ситься в карту лечащим врачом, так же как показатели кровяного давления, вес и назначенные лекарственные препараты.

Стандартный вопрос, который задают на собеседованиях: «Каким вы себя представляете через десять лет?» Если задать этот вопрос специалисту по медицинской генетике, то может сложиться впечатление, что через десять лет эта профессия окажется вымирающей — не потому, что генетика утратит свое значение, а, напротив, потому, что ее значение неимоверно возрастет и владение этой областью знаний станет обязательным для каждого врача, так что медик, специализирующийся лишь на генетике, будет никому не нужен. Подобные предсказания я слышу уже почти четверть века, но сейчас они как никогда далеки от того, чтобы сбыться. В действительности лишь немногочисленные специалисты — в первую очередь неврологи, а также некоторые кардиологи, эндокринологи и т.п. — освоили генетику, большинство же врачей слишком заняты освоением новых достижений в собственных областях, чтобы попытаться уследить за нашей. Тем временем численность врачей нашей специальности неуклонно растет, но, так как изначально нас было совсем мало, мы пока еще, можно сказать, не слишком заметны. Даже у других медиков представления о том, чем занимаются генетики, зачастую весьма смутны.

Так чем же мы занимаемся? Мы нетипичные медики: круг наших пациентов не ограничивается одной возрастной группой или людьми с заболеваниями определенного органа. Иногда мы участвуем в жизни людей еще до того, как они будут зачаты, иногда — до того, как они родятся. Мы наблюдаем младенцев, школьников и взрослых, надеющихся обзавестись детьми. Мы обследуем дедушек и бабушек, если наследственное заболевание проявилось у них в старости или если необходимо отследить поломку гена в семье и определить, кто из ее членов подвержен риску. Порой свой первый генетический тест человек проходит уже после смерти. Как говорит мой коллега Дэвид Моват, наша работа состоит в том, чтобы сопрово-

ждать человека не просто «от утробы до гроба» (как терапевт), а «от сперматозоида до червя».

То общее, что объединяет всех наших пациентов,— это, разумеется, гены, и в особенности наследственные заболевания. Мы пытаемся дать ответы на фундаментальные вопросы. Как родить здорового ребенка? Отчего у моего ребенка проблемы с сердцем? Проявится ли у меня хорей Хантингтона, как у моего отца и деда?

Задавая подобные вопросы, люди впускают нас в свою жизнь — нередко в пору непростых переживаний, в пору горя и утраты. За время моей профессиональной деятельности мне выпала честь принимать участие в жизни тысяч людей. К счастью для меня, эта эпоха также стала периодом небывалого прорыва в нашем понимании генетики, веком открытий, постоянно набирающих темп.

Для меня новая эпоха началась в середине 1990-х гг. Тогда я работал врачом-ординатором в реанимационном отделении детской больницы в Сиднее. Среди моих пациентов был крошечный младенец — девочка с врожденным пороком сердца и задержкой роста, которая как будто не желала дышать самостоятельно. Жизнь в ней поддерживали аппараты.

Пришли результаты генетического анализа, и понадобилось организовать встречу больничного специалиста по медицинской генетике с родителями, чтобы сообщить им о результатах. На таких встречах обычно присутствует сотрудник реанимационного отделения. Так как по воле случая этим сотрудником оказался я, мне пришлось стать свидетелем того, как молодые отец и мать получают самую горестную весть в своей жизни.

Тем самым специалистом по медицинской генетике оказалась доктор Анна Тёрнер. Впоследствии она вошла в число моих коллег и ближайших друзей. Анна отличается остроумием, добротой, преданностью и жизнелюбием, она неутомимая путешественница, любящая мать, а теперь и сверхзаботливая бабушка. Но в ту пору я знал ее лишь как старшую по долж-

ности во врачебной иерархии, как уважаемого специалиста в узкой и не совсем понятной мне области медицины.

В отличие от меня, Анна не помнит той нашей первой встречи, потому что тогда ее мысли занимала тяжелая обязанность, которую ей предстояло выполнить. Она пришла сказать родителям, что их дочь вскоре умрет.

Анализ показал, что у девочки присутствовала лишняя копия 13-й хромосомы — заболевание, известное как синдром Патау. У детей с этим заболеванием низкая масса тела и часто бывают пороки сердца, дефекты развития мозга или другие нарушения здоровья. Их мозг полноценно не функционирует, вплоть до того, что не может обеспечить способность нормально дышать. Подавляющее большинство младенцев с синдромом Патау умирает в первый год жизни, чаще всего — в первые дни или недели после рождения. У тех немногих, кому удастся выжить, наблюдаются тяжелая умственная отсталость и другие проблемы со здоровьем.

Диагноз объяснял все проблемы, с которыми мы пытались, но не могли справиться, — а для малышки, не способной самостоятельно дышать, он прежде всего означал, что прогноз неутешительный.

Трудно приносить дурные вести. Потрясение и скорбь, которые переживают родители, получив такое известие о своем ребенке, глубоки и невыносимы для присутствующих с ними в одной комнате. Особенно тяжело приходится тому, кто вынужден сообщить эту весть, отчасти из-за невозможности отделаться от ощущения, что это он — виновник их горя. Иногда вы успеваете узнать и полюбить людей, которым сейчас причиняете боль, но, даже когда речь идет о тех, кого вы впервые видите... это непросто.

Почему же тот случай толкнул меня на путь занятий генетикой, а не отвратил от него? Главным образом, я думаю, меня вдохновил подход Анны. Прямота и уверенность в ней уравновешивались теплотой и тактичностью. Она объяснила, что такое хромосома, что значит иметь лишнюю хромосому и что

это сулит малышке. Один из родителей спросил, можно ли исправить проблему, удалив лишнюю 13-ю хромосому. Анна терпеливо разъяснила, что проблема кроется в каждой клетке организма ребенка, что так было с самого зачатия и устранить это совершенно невозможно. Она слушала, когда надо было слушать, и говорила, когда надо было говорить. Она понимала любовь родителей к дочери и боль, которую они переживали. Но не подавала ложных надежд. В тот день Анна продемонстрировала мне, как надлежит вести себя врачу в пространстве, где пересекаются новейшая наука и истинная человечность.

Внутри нас — целая вселенная. Вместо планетарных систем в ней клетки, вместо звезд — клеточные ядра, а вместо планет, спутников, комет и астероидов — мельчайшие внутриклеточные структуры. Генетика — гравитация, скрепляющая эту вселенную.

Цель моей книги — показать гуманистическое начало в генетике человека на примерах историй тех, в чьей жизни она сыграла особо важную роль. Если вас интересует наука, смело читайте дальше: генетика на данный момент самая увлекательная из современных наук, и на страницах этой книги вас ждет немало научных сведений.

Однако история генетики человека — это в первую очередь *человеческая* история. Она складывается из историй людей, на жизнь которых влияет генетика, — на самом деле, конечно, она влияет на всех, но на некоторых сказывается более заметно и более жестоко, чем на всех прочих. Это история той малышки, обреченной с самого момента зачатия. Это история исследовательницы, которая в своей лаборатории взглянула в микроскоп и прочитала судьбу девочки, записанную языком клеток. Это история Анны — и моя собственная. Это история людей, которые впервые узнали, что такое хромосома и какое она может иметь отношение к болезни.

И может быть, в первую очередь это история молодых родителей, убитых горем, но вооруженных знанием и пониманием, которые дали им возможность смотреть в будущее.

Проще, чем кажется

В изложении профессора Кёрка генетика — это просто, как А, Ц, Г, Т.

ШЕЙМАС КЁРК*

Мой друг и коллега Стив Уитерс, сам генетик, нередко отзывается о людях так: «У него мозг размером с целую планету». Многие думают, что для понимания генетики нужен весьма внушительный череп. Эта дисциплина считается мудреной... и совершенно зря. Генетике присуща удивительная ясность. Если к окончанию старших классов вы достаточно хорошо помните математику на уровне начальных, у вас не будет никаких трудностей с пониманием азов генетики.

Почему медицинская генетика считается трудной наукой? Возможно, всего лишь потому, что в ней задействовано множество деталей — тысячи всевозможных расстройств здоровья, различающихся по степени тяжести, причем многие из них комбинируются друг с другом. Чтобы как следует разобраться в наследственных заболеваниях, нужно иметь некото-

* Возможно, мой сын не совсем беспристрастный критик. — *Здесь и далее примечания автора, если не указано иное.*

рые представления о том, как работает клетка, и здесь тоже очень много тонкостей. Это огромный массив информации, однако каждый ее элемент в отдельности доступен для понимания любому человеку.

Вот доказательство: едва ли не самое важное в генетике — это связь между ДНК и белками. Оно напоминает соотношение между буквами и словами, но *устроено гораздо проще*. Факты таковы.

Белки образуют основной «материал» организма — они являются строительными кирпичами клеток и межклеточного пространства. Всякий раз, когда вашему организму требуется выполнить какую-то работу, он поручает ее белкам. Если бы вашим клеткам понадобилось сконструировать машину, все ее механические и электрические компоненты состояли бы из белков, как и гараж, в который вы ее поставите, — дело не ограничивается подвижными частями. Сами же белки состоят из аминокислот.

ДНК — молекула¹, которая содержит информацию. Эта информация записана алфавитом, состоящим лишь из четырех букв: А, Ц, Г, Т. Они обозначают азотистые основания (аденин, цитозин, гуанин и тимин соответственно); это важные составляющие нуклеотидов, химических «кирпичиков» ДНК. В отличие от языков, на которых мы говорим, язык ДНК содержит всего 21 слово². Каждое из этих слов записывается тремя нуклеотидами — это триплетный код. Для вашего собеседника последовательность букв АГА означает утвердительное междометие, однако на языке ДНК последовательность АГА означает аминокислоту аргинин. В этом языке имеются обозначения для 20 аминокислот, а 21-е слово означает «стоп». Ген — это отрезок ДНК, кодирующий определенный белок, то есть последовательность триплетов, которые командуют: «Сюда поставить гистидин. Затем глицин. Затем пролин. Отлично, а теперь стоп».

Нуклеотиды можно представить себе как буквы, аминокислоты — как слова, записанные ими, а гены — как предложения. Каждое предложение объясняет, как синтезировать тот

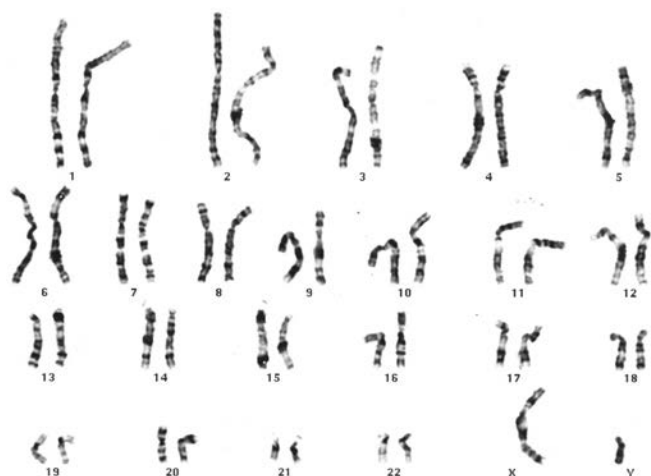
или иной белок, а каждая молекула ДНК содержит много таких предложений. Это инструкция по постройке частей организма.

Вот она — фундаментальная основа генетики. Это куда проще, чем навык чтения, которому мы учим шестилетних детей. Более того, нет необходимости по-настоящему учить этот язык — достаточно знать, что этот язык в принципе *существует*, и понимать, как он устроен. Проработав в области генетики свыше 20 лет, я помню наизусть лишь три-четыре слова из этого кода. Остальные можно при необходимости посмотреть в таблице.

В генетике нет понятий сложнее, чем те, с которыми вы только что познакомились, тем более если они вам уже были знакомы. Остальное — всего лишь детали.

К счастью, генетика не только проста, но и увлекательна. Возьмем, например, хромосомы.

Хромосомы — материальная форма, которую наша ДНК принимает внутри клеток, — воистину удивительные структуры. Скорее всего, вы уже видели их на картинках, но на всякий случай вот пример.



Это особенно удачный пример набора хромосом — ведь они мои. Одним из неочевидных плюсов изучения генетики

в прежние времена была возможность использовать в качестве препарата для исследований собственные хромосомы, а кто откажется от такой возможности? Теперь студентам этого не разрешают из опасений, что они могут обнаружить что-нибудь для себя нежелательное. Жаль. В созерцании собственного генома через микроскоп есть нечто чрезвычайно отрадное. Мне кажется, это немного напоминает просмотр видеозаписи работы собственного сердца после операции, причем ради съемок не нужно вскрывать грудную клетку.

Геном — совокупность генетической информации организма, и он имеется у всего живого — у вас, у меня, у слизня, у синего кита, салатных листьев, которые вы ели за обедом, у микробов под ногтями обслуживающего вас официанта*. Геномы есть у бактерий, есть у протистов и грибов; есть они и у вирусов. И у всех, начиная от бактерий и выше, геном упорядочен в виде хромосом. По количеству хромосом существует огромный межвидовой разброс, и нет четкой связи между тем, насколько сложно устроен организм, и тем, сколько у него хромосом. У бактерий, как известно, всего одна или две хромосомы, небольшие, кольцевой формы. У самцов черного муравья-бульдога — существ гораздо более сложно организованных, чем бактерии, — тоже лишь одна хромосома. А у бабочки-голубянки вида *Polyommatus atlantica* — целых 450 хромосом!

Хромосомы, которые вы видите на картинке, запечатлены в весьма специфический момент своего существования, а именно в процессе деления клетки, когда их изучать легче всего. Хромосомы уплотнены и легко различимы как отдельные структуры. У людей (как правило) 23 пары хромосом. Они представляют собой 46 длинных тонких нитей ДНК общей протяженностью около 2 м, и такой набор имеется в каждой из триллионов клеток вашего организма. Может показаться, что 2 м — это немного, но вспомним, что в среднем размер клеточного ядра, которое содержит почти всю ДНК клетки,

* Фу-у-у!

всего шесть *миллионных* долей метра в поперечнике. Если бы ядро было размером с вашу гостиную, а ДНК была веревкой, то у вас в гостиной оказалось бы около 1000 км веревки — достаточно, чтобы протянуть от Лондона до Берлина или от Сан-Франциско до Портленда.

Большую часть времени эта веревка не собрана в компактные мотки, которые вы видите на рисунке. Это тонкая паутинка, которая вьется, пронизывая ядро, причем не как попало, а упорядоченно: она обернута вокруг белков, называющихся гистонами. Такое сочетание ДНК и белка называется хроматином и служит основой жизни.

ДНК, как известно, несет информацию об организме. Она передает ее через поколения и через века. Ваша ДНК — результат непрерывной цепочки событий, которая длится уже миллиарды лет. Она копируется раз за разом, неуловимо изменяясь в ходе этого процесса, начавшегося с первых примитивных живых существ, которые возникли в каком-то теплом, мелководном, давно забытом море. ДНК прошла через множество разнообразных форм — через млекопитающих, через предков человека, через всю историю человечества — вплоть до вашего зачатия и несет в себе память о долгом путешествии. Мы можем что-то забыть, но гены помнят все.

Если вы какое-то время поработаете в области генетики, каждая хромосома для вас приобретет свой особый характер — не то чтобы личность, но некий набор ассоциаций, которые приходят на ум, когда кто-то упоминает ту или иную хромосому. У первой есть светлый участок вверху — его хорошо видно на иллюстрации. Удалите этот участок у одной из двух копий при зачатии, и получится ребенок с умственной отсталостью и характерной внешностью: глубоко посаженными глазами и низко расположенными ушами. На 7-й хромосоме расположен ген муковисцидоза, за открытие которого, а также научное признание и награды велась настоящая гонка (победителем стал Лап-Чи Цуй³, канадский генетик китайского происхождения, на тот момент работавший в Торонто). На 17-й

можно отыскать *BRCA1* — один из генов, связанных с раком молочной железы. История охоты за *BRCA1* не столь благостна, и ее последствия все еще аукаются в судебных процессах по интеллектуальным правам и патентам, а также в жизни людей. 15-я хромосома связана с синдромом Прадера — Вилли и синдромом Ангельмана, двумя совершенно различными заболеваниями, навсегда сцепленными вместе, словно странная пара в танце. В человеческом геноме есть участки, где гены помнят, от какого из родителей они унаследованы, и включаются или выключаются соответственно. Один такой участок находится как раз на 15-й хромосоме. Хромосомы 13, 14, 15, 21 и 22 — акроцентрические: их перетяжка расположена не посередине, а почти вплотную к одному из концов. Иногда они сливаются друг с другом этими концами — происходит так называемая робертсоновская транслокация. Y-хромосома — умирающая, своего рода пустошь, усеянная трупами сломанных генов. В ее существовании практически нет смысла, однако она все еще барахтается.

Хромосомный анализ, или кариотипирование, стал первым видом генетического анализа. До кариотипирования существовали другие медицинские анализы, позволявшие выявить наследственные заболевания, например исследование под микроскопом тонкого слоя крови для диагностики серповидно-клеточной анемии. Но это был первый *чисто* генетический анализ. Более того, это был первый и долгое время единственный *геномный* анализ — исследование всей совокупности генома отдельного человека, позволяющее выявить все отклонения одним махом. Это, так сказать, обзор с высоты птичьего полета, которому, по современным меркам, недостает точности, но он выдержал испытание временем и в наши дни все еще используется.

Меня всегда занимало, как человеческий опыт надстраивается над новой технологией. Возьмем, например, авиацию. Едва ли не сразу после изобретения управляемого полета в авиации сформировались собственные прописные истины:

«авиация, навигация, коммуникация»*; «бывают старые летчики, бывают лихие летчики, но не бывает старых лихих летчиков»; «самые бесполезные вещи для пилота — высота над самолетом и взлетно-посадочная полоса позади».

То же происходит с цитогенетикой (изучением хромосом) и даже с новейшими генетическими технологиями. Существуют известные ловушки для новичков. «Мы так всегда делали (и у нас всегда получалось, так зачем что-то менять?)». И хотя эта область науки молода, в ней есть свои традиции.

Одна из составляющих такой традиции — названия тех или иных частей хромосом. Посмотрите на картинку, и вы увидите, что у некоторых из них в определенном месте есть перетяжка. Это центромера — структура, фиксирующая и направляющая хромосому во время клеточного деления. Она никогда не располагается строго по центру хромосомы, а следовательно, делит ее на короткое плечо и длинное плечо, которые обозначаются, соответственно, буквами p и q.

Почему именно p и q? В 1966 г., на заре кариотипирования, в Чикаго была созвана конференция** для обсуждения стандартизации в описании хромосом. Постановили, что короткое плечо будет обозначаться буквой p — от французского *petit* «маленький». Обсуждался вариант обозначения буквой s — от английского *short* «короткий», но французский цитогенетик Жером Лежён явно обладал даром убеждения. А возможно,

* Правила для летчика в аварийной ситуации: авиация — вначале сделайте все необходимое, чтобы самолет удержался в воздухе; навигация — следующая по важности задача — состоит в том, чтобы вычислить, где вы находитесь и где можно приземлиться; коммуникация — как только решены две первые задачи, необходимо связаться с диспетчером и другими воздушными судами.

** Возможно, в связи с итогами конференции 1966 г. среди генетиков бытует миф, что это произошло на Парижской конференции по вопросам номенклатуры 1971 г. Однако, если обратиться к материалам последней, становится очевидно, что к тому времени обозначения p/q уже утвердились. Тот же миф гласит, будто буква q была выбрана просто как следующая за p по алфавиту. Я рассказывал эту историю студентам-медикам много лет и никогда не утруждал себя проверкой фактов, пока не взялся за эту книгу. Приношу извинения всем, кого ввел в заблуждение.

это была тактическая уступка со стороны тех, кто хотел оставить название длинного плеча за собой.

К тому времени, когда насчет p удалось договориться, уже близилась ночь. Англоговорящие участники конференции лоббировали в качестве обозначения длинного плеча букву l (от *long* «длинный»), но им указали, что ее трудно отличить от цифры 1. Никто не хотел отдавать французам оба плеча, так что обсуждение зашло в тупик. Выход нашел английский генетик Лайонел Пенроуз, предложивший букву q — потому, что она не дает привилегий какому-либо определенному языку, а также потому, что в другой области генетики существует знаменитое уравнение $p + q = 1^*$ и по аналогии плечо p и плечо q будут составлять целую хромосому. На тот момент, по-видимому, всем уже осточертела дискуссия, и участники были рады возможности уладить спор и отправиться спать.

Разглядывая плечи хромосомы, цитогенетики научились распознавать закономерности расположения светлых и темных полос, которые возникают при взаимодействии вещества хромосомы с красителями для препаратов. Вы можете увидеть эти полоски на моих хромосомах. Мы уже рассматривали верхнюю часть (конец плеча p) 1-й хромосомы; прибавьте к этому тот факт, что первая хромосома — самая крупная, и вы безошибочно ее определите. Теперь взгляните на 7-ю — это хромосома среднего размера с заметной темной полосой ближе к концу плеча p . Вы уже не спутаете 1-ю с 7-й и сумеете отличить их в куче других хромосом. Поздравляю! Вы начинаете осваивать профессию цитогенетика.

Классификация хромосом по размеру, от 1-й до 22-й плюс хромосомы X и Y (хотя впоследствии оказалось, что 21-я на самом деле немного меньше 22-й), а также по наличию полос и более тонких разграничений внутри полос позволила соста-

* Речь идет о популяционной генетике, в которой выражение $p + q = 1$ указывает на то, что сумма частот всех аллелей — версий одного гена — в популяции должна равняться единице. — *Прим. науч. ред.*

вить систему адресов. Хромосому 1 разделили на участки 1р и 1q. Участок 1р, в свою очередь, делится на 1р1, 1р2, 1р3... и т.д., пока не получились современные адреса вроде 1р36.33 — номер хромосомы, плечо хромосомы, полоса (3), под-полоса (6), под-под-полоса (3) и даже под-под-под-полоса (3). Чем мельче единица, тем более высокое разрешение требуется и тем больше нужно профессионализма, чтобы ее разглядеть. Когда я начал заниматься генетикой, это был один из главных способов диагностировать наследственное заболевание: опытный ученый смотрел в микроскоп и замечал небольшое изменение — чего-то не хватает, что-то лишнее, что-то не на своем месте. Хороший цитогенетик способен замечать необычайно тонкие отличия от нормы.

Когда я начал этим заниматься, то не мог даже отличить одну хромосому от другой, ведь внутри клетки они не вытянуты в линеечку и не разложены по парам — на предметном стекле они выглядят лежащими как попало, под всеми возможными углами, зачастую друг на друге. Чтобы стать квалифицированным цитогенетиком, необходимо как минимум год глазеть в микроскоп на хромосомы под чутким руководством специалиста, и потребуется еще не один год, чтобы стать настоящим экспертом. А когда-нибудь — и возможно, очень скоро — благодаря технологическому прогрессу эта работа и эти навыки окажутся ненужными.

Немалую роль играет то, сколько у человека хромосомно-го материала. Избыток или недостаток может вызвать серьезные последствия. За исключением пережитка в лице Y-хромосомы, 21-я хромосома самая маленькая, и генов на ней меньше всего. И тем не менее наличие трех копий 21-й хромосомы вместо двух вызывает синдром Дауна — комплексное заболевание, поражающее едва ли не все системы организма. Наличие только одной копии 21-й хромосомы вместо двух вообще летально — плод погибает уже на ранних сроках вынашивания. Есть ряд других синдромов, связанных с целыми хромосомами. Например, у ребенка с лишней копией 18-й хромосомы

возникает синдром Эдвардса^{4*}. А что влечет за собой лишняя копия 13-й хромосомы, мы уже знаем^{**}.

У нынешних карт хромосом долгая история. В ходе ранних цитологических исследований ученые обнаружили, что у кузнечиков имеются гигантские первичные половые клетки (из которых образуются либо яйцеклетки, либо сперматозоиды) и, соответственно, гигантские хромосомы, что облегчало их изучение в эпоху, когда микроскопы были маломощными и непростыми в использовании. К началу XX в. установили связь между хромосомами и наследственностью. Но лишь десятилетия спустя это многообещающее начало получило продолжение и появилось первое твердое доказательство связи между хромосомами и человеческими заболеваниями. До середины XX столетия не было даже известно, сколько хромосом у человека. Считалось, что их должно быть 48, а не 46, и все наблюдатели насчитывали именно 48 хромосом.

Самый знаменитый пример ошибки эксперимента, давшей замечательные результаты, — открытие пенициллина Александром Флемингом. Флеминг, будучи уже известным исследователем, занимался изучением золотистого стафилококка. Он уехал в отпуск, а вернувшись, обнаружил, что в чашку Петри с культурой бактерий, оставленную им в лаборатории (знаменитой царившим в ней беспорядком), проникла плесень и что вокруг колоний плесени образовались участки, где бактерии отсутствовали. Флеминг добился некоторых успехов в исследовании свойств пенициллина, в том числе предпринял робкие попытки выделить это вещество и разработать способ его применения в медицине, но решил, что дело, скорее все-

* Получил название в честь британского генетика Джона Хилтона Эдвардса, впервые описавшего заболевание в 1960 г. Это, вероятно, первый случай, когда наследственное заболевание было описано по его установленной внутренней причине, а не по набору характерных признаков, причины которых определяют лишь позднее.

** Хромосомы X и Y в этом отношении нетипичны — более подробно об этом рассказано в главе 4.

го, бесперспективное, и забросил это направление исследований. Задачу по созданию лекарства, применимого на практике, пришлось осуществлять другим — в первую очередь Говарду Флори (австралийцу) и Эрнсту Чейну (британцу, родившемуся в Германии). Причем, хотя Флори и Чейн разделили с Флемингом Нобелевскую премию, их вспоминают куда реже, чем самого Флеминга.

Казалось бы, Тао-Чию Сюй, который совершил такое же случайное открытие, оказавшее огромное влияние на всю медицину, и который к тому же сумел успешно развить его и дать ему применение, должен был бы стать не менее знаменит, чем Флеминг. Один из капризов истории науки состоит в том, что не всех первопроходцев в равной мере славят за их вклад — вот почему вы знаете, кто такой Флеминг, но едва ли слышали о Сюе.

По правде говоря, это прискорбно, поскольку Сюй был не только великим первооткрывателем в науке, но и замечательной личностью; о нем стоило бы снять хотя бы один фильм. На сайте Американской конференции цитогенетиков с дивным адресом chromophile.org есть его фотография. Она была сделана в 2000 г. В руках у Сюя только что учрежденная АКЦ Премия выдающемуся цитогенетику — непонятная стеклянная штучковина. На снимке Сюй выглядит добродушным старичком. Но за полвека до того, как был сделан этот снимок, он был молод и одержим духом приключений. В начале 1950-х гг. Сюй уехал из Китая, совсем непохожего на Китай нашего времени, изучать плодовых мушек (знаменитый вид *Drosophila melanogaster*, столь любимый генетиками, в отличие от садовых) в Техасской лаборатории исследования дрозофил в Остине. Техас много чем знаменит. В числе его достопримечательностей Космический центр в Хьюстоне, стадион «Коттон Боул», миссия Аламо. Будь мир устроен разумнее, Техасская лаборатория исследования дрозофил затмила бы славой любую из них.

Многие годы спустя в «мини-автобиографии», опубликованной в *American Journal of Medical Genetics*, Сюй восторжен-

но отзывался об открытости Америки, в которую он приехал, и о готовности каждого встречного помочь ему. Он рассказывает, что за все время лишь один раз столкнулся со случаем расизма. По пути с Юга на конференцию в Нью-Гемпшире Сюй нарушил правила дорожного движения, развернувшись через сплошную линию на оживленной трассе, потому что пропустил свой поворот. Один рассерженный таксист притормозил и высказал свое мнение: «Куда прешь, чертов конфедерат!»

Сюй приехал из технологически отсталой страны, где автомобили были редкостью. Из глубокого тыла науки он бросился на передовую в генетике, где ему предстояло удерживать позиции в течение будущих десятилетий.

Ошибка эксперимента в данном случае произошла в 1956 г. и была связана с изготовлением растворов, необходимых для изучения хромосом. Ассистент неправильно прочитал инструкцию и слишком сильно разбавил один из реактивов водой, так что раствор получился слишком слабым. От этого клетки разбухли и хромосомы разделились. И если раньше они представляли на предметном стекле в виде спутанного комка, то теперь их стало гораздо легче различить. Сюй ухватился за эту счастливую случайность, определил, в чем состояла столь продуктивная ошибка* и как воспроизвести данный эффект, а затем опубликовал результаты.

Почти сразу после этого Джо Хин Чио (которого помнят, по крайней мере в кругу генетиков) и Альберт Леван (о котором почти забыли) сумели применить данный метод для доказательства того, что у человека 46 хромосом, а не 48. Не умея даже правильно *сосчитать* хромосомы, нельзя надеяться выявить хромосомные аномалии. Теперь такая возможность появилась, и вскоре, в 1959 г., команда французских ученых (тот самый Лежён, который лоббировал букву р, совмест-

* Ему потребовалось три месяца кропотливой работы, чтобы, повторяя процесс бесчисленное множество раз и поочередно внося изменения на каждом этапе, определить, что же пошло не так, как обычно.

но с Мартой Готье и Раймоном Турпенем) сообщила о лишней копии 21-й хромосомы, обнаруженной в клетках детей с синдромом Дауна. Это проложило путь к открытию многих других хромосомных патологий. Что еще важнее, усовершенствование методов цитогенетики дало возможность правильно идентифицировать отдельные хромосомы и создавать точные генетические карты. Проект «Геном человека» и львиная доля современной генетики обязаны своим существованием оплошности, допущенной в лаборатории Сюя.

Тем временем наступил долгожданный прорыв в изучении ДНК: в 1953 г. вышла статья Уотсона и Крика (на основе экспериментальных данных Розалинд Франклин), где описывалось строение ДНК — знаменитая двойная спираль. Их работа пролила свет на связь между ДНК и белками, о которой говорилось в начале этой главы.

Так совместными усилиями Сюя, Уотсона, Крика и множества их предшественников генетика двигалась вперед.

Банкет в честь ДНК

*Но кое-кто из смертных все же ищет
На праведном пути тот ключ золотой,
Которым двери в вечность отпирают.*

Джон Мильтон *

Я задумчиво разглядывал две стоящие передо мной стеклянные стопки, наполненные до середины. Они красовались на маленькой деревянной подставке, располагавшейся сразу за моей десертной ложкой. Тот же набор был приготовлен для каждого, кто сидел за столом. Я еще не допил аперитив, и мне не особенно хотелось сразу хвататься за эти стопки, но вместе с тем в воздухе витало праздничное настроение, и я невольно испытывал легкий соблазн.

Впрочем, даже к лучшему, что ни я, ни кто-либо из толпы гостей в огромном банкетном зале отеля не поддался искушению. Это парадное мероприятие — 50-я годовщина открытия двойной спирали ДНК — предстало бы в совсем ином свете, если бы кто-то из гостей оказался отравлен.

* Из пьесы «Комос». Пер. Ю. Корнеева. — Прим. пер.



Банкет в честь открытия ДНК стал кульминационным событием XIX Международного конгресса генетиков, проходившего в Мельбурне (Австралия) в 2003 г. Его организаторами были люди с живым умом, не страшившиеся возможных последствий. В итоге получился незабываемый, пусть и немного рискованный, вечер. Стены, что вполне ожидаемо, были увиты огромными спиралями из воздушных шариков. Присутствовал, однако, и элемент неожиданности: отвечающие за украшение зала сочли, по-видимому, что двойная спираль смотрится не слишком впечатляюще, так что в результате гирлянды были скручены в виде тройной спирали*. Фрэнсис Коллинз, руководитель проекта «Геном человека», спел под гитару Harry Birthday to You... геному человека.

И в довершение всего, перед каждым из гостей стоял яд.

Справедливости ради надо сказать, что это была блестящая идея (если не принимать во внимание потенциальный вред). Одна из стопок содержала почти готовый экстракт ДНК растения. В другой был последний реактив, необходимый для того, чтобы завершить экстракцию. В начале вечера (возможно, как раз вовремя, чтобы избежать неприятных последствий) ведущий дал нам команду перелить содержимое одной стопки в другую — и на наших глазах ДНК выпала в осадок. Она была здесь, перед нами, — волшебная субстанция, ради которой мы все и собрались.

Вы можете собственноручно выделить ДНК в домашних условиях, используя подручные средства (из которых ядовито только одно). Говорят, поваренные книги хорошо продаются, — так что вот вам рецепт.

* Тройная спираль тоже играет важную роль: коллаген, один из основных типов белков, составляющих наш организм, имеет структуру тройной спирали. Но банкет-то был не в честь коллагена.