

ЛАУРЕАТ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ ПО ХИМИИ
ВЕНКИ РАМАКРИШНАН

ЧИТАТЬ
И ПЕРЕЧИТЫВАТЬ

РИЧАРД ДОКИНЗ

ВЕЛИКОЛЕПНО

ИЭН МАКЬЮЭН



**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
ДЕТЕКТИВ**

ПРОСТО
ПРЕВОСХОДНО
БИЛЛ БРАЙСОН

ОТ ИССЛЕДОВАНИЯ РИБОСОМЫ
К НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ

Венки Рамакришнан

Генетический детектив. От исследования рибосомы к

Нобелевской премии

New Science –

«Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии»: Питер; Санкт-

Петербург; 2020

ISBN 978-5-4461-1174-9

Аннотация

Венкатраман «Венки» Рамакришнан – американский и британский биохимик, лауреат

Нобелевской премии по химии за 2009 год совместно с Томасом Стейцем и Адой Йонат «за

исследования структуры и функций рибосомы». С 2015 года президент Королевского общества, член

Национальной академии наук США. Все знают о ДНК, молекуле, которая хранит наши гены. Но ДНК

бесполезна без рибосомы – уникального процессора, расшифровывающего генетический код. Именно

рибосома – двигатель жизни. «Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской

премии» – увлекательная история об открытии ее невероятно сложной структуры и о разгадке

древней тайны жизни.

Венки Рамакришнан

Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии

Посвящается Грэму Митчисону (1994–2018)

© 2018 by Venki Ramakrishnan

© Перевод на русский язык ООО Издательство «Питер», 2020

© Издание на русском языке ООО Издательство «Питер», 2020

© Серия «New Science», 2020

Отзывы

«Поворотным моментом в науке стало открытие структуры рибосомы – затаенного

крошечного двигателя самой жизни. В ее состав входит таинственная молекула РНК, которая

действовала до появления ДНК и белков. Открывая очертания и детали рибосомы при помощи

кристаллографии, ученые поняли, что в этой структуре спрятан ключ к определению понятия

“жизнь”. В поистине детективной истории, рассказанной с юмором и подробностями, Венки

Рамакришнан повествует, как он, иммигрант из Индии, смог собрать нужных людей, идеи и

инструменты, чтобы в сотрудничестве (а порой и в соперничестве) с коллегами прийти к

замечательным достижениям, апогеем которых стала Нобелевская премия. Если вам интересно, как делается наука, – прочтите эту книгу».

Мэтт Ридли, автор книг «Геном: наука, раскрывшая тайну

бессмертного гена

человека: автобиография вида в 23 главах»[1](#) и Francis Crick: Discoverer of the Genetic

Code («Фрэнсис Крик.

Первооткрыватель генетического кода»)

«Захватывающая и воодушевляющая книга “Генетический детектив” рассказывает о мире

науки, природе открытий и фундаментальных вопросах биологии XX в. Венки Рамакришнан –

1 Ридли М. Геном: наука, раскрывшая тайну бессмертного гена человека: автобиография вида в 23 главах / Пер. с англ. О.

Ревы. – М.: 2017.

один из ведущих специалистов, занимавшихся расшифровкой молекулярных основ трансляции

белков, предлагает нам головокружительный сюжет, полный научных подробностей и

гуманистического посыла. “Генетический детектив” продолжает традицию “Двойной

спирали” [2](#), где в центре внимания находится сам **процесс** развития науки: движение рывками, соперничество, ошибки и заблуждения, ведущие к истине. Автор – некогда далекий от

биологии рибосом физик – с позиции стороннего наблюдателя анализирует смысл научных

премий и конкуренции между учеными (полагаю, его замечания повлияют на современную

научную культуру). Он пишет так честно, ярко и увлекательно, что я просто

не мог отложить

книгу, пока не прочел ее до конца».

Сиддхартха Мукерджи, автор книг «Царь всех болезней: биография рака» [3](#) и

The Gene («Ген»)

«Рибосома – это центральный процессор, расшифровывающий уникальный машинный

код жизни, и история рибосом разворачивается бок о бок с историей ДНК. Можно сказать, что

Венки Рамакришнан – в своем роде новый Джеймс Уотсон. Так же как и в «Двойной спирали», воспоминания автора сочетают тактичность с обезоруживающей прямоотой. В его личном и

честном рассказе состязательные амбиции, которыми он руководствовался, уравновешены с

размышлениями о потенциально порочном влиянии крупных премий. Книгу «Генетический

детектив» нужно читать и перечитывать как документ по истории науки».

Ричард Докинз

«Рассказ о погоне за истиной, спрятанной в молекулярной машине, способной

превращать гены в организмы, примечателен откровениями о том, как на самом деле творится

наука реальными людьми со своими талантами и недостатками. Венки Рамакришнан

рассказывает о многолетних попытках разобраться в миллионе атомов рибосомы и об ученых, мечтающих постичь основы жизни, проторить путь

к новым антибиотикам и разделить лавры

Нобелевской премии».

Роджер Хайфилд, директор по внешним связям Группы музеев истории науки

Предисловие к русскому изданию

Когда я узнал, что мои мемуары «Gene Machine», посвященные исследованию структуры

рибосомы, будут опубликованы на русском языке, то пришел в восторг. К моему удивлению, русское

издание озаглавили весьма загадочно – «Генетический детектив».

К России и ее культуре я питаю давний интерес. Еще в Индии подростком я брал вечерние уроки

русского языка и был большим поклонником русской литературы, музыки и шахмат. Позже, став

физиком, я приобрел все книги «Курса теоретической физики» Ландау и Лифшица. А когда уже по-

настоящему начал работать над рибосомами, то осознал, насколько большим являлся институт

Александра Спирина в Пущино – центр по исследованию рибосом.

Именно в этом институте, в группе Марии Гарбер, были кристаллизованы малые субъединицы и

рибосома целиком. Мне посчастливилось познакомиться с Марией Гарбер в 2001 году, когда я посетил

Пущино на 70-летие академика А. С. Спирина. Она была чрезвычайно гостеприимна. До этого мы

переписывались несколько лет, и когда я работал над книгой, она дала мне

почитать свои мемуары, где

описала, как ее группа получила кристаллы. Жаль, что это не принесло ей известности, тем более, что

она помогла подготовить некоторых ведущих ученых по рибосомам, в том числе Марата Юсупова, который продолжил работать с Гарри Ноллером, а затем проводил важные исследования

2 Уотсон Д. Д. Двойная спираль: воспоминания об открытии структуры ДНК / Пер. с англ. М. Брухнова, А.

Иорданского. – 2-е изд. – М.; Ижевск: РХД, 2001.

3 Мукерджи С. Царь всех болезней: биография рака / Пер. с англ. М. Виноградовой. – М.: АСТ, 2013.

самостоятельно.

Надеюсь, что моя книга поможет исправить такое упущение и проиллюстрирует вклад России в

важную область молекулярной биологии. Я также надеюсь, что российским читателям понравится

история о том, как аутсайдер от мира науки включился в гонку за решение сложной проблемы в

молекулярной биологии и составил конкуренцию некоторым хорошо зарекомендовавшим себя группам

ученых.

Венки Рамакришнан

Предисловие

Это личная история об опыте, который автор приобрел, будучи студентом, профессором и ученым-

экспериментатором, разбирающим один из древнейших фундаментальных

процессов: синтез белков.

Страсть к открытиям, боязнь ошибки, личные и профессиональные терзания, которыми усеяна дорога к

научному успеху, открываются на страницах этой увлекательной книги.

Взгляды автора уникальны сразу в нескольких отношениях. Как иммигрант, перебравшийся

сначала в Америку, а затем в Англию, и как физик, вошедший в сферу биологии, он рассказывает свою

историю от лица чужака, желающего приобщиться к новому научному и социальному миру. В его

подходе к исследованиям сочетаются принадлежность и обособленность, рвение и отчаяние. Это

рассказ о научном открытии как таковом: о познании структур той самой машины, которая считывает

генетический код и транслирует его последовательности нуклеиновых кислот в цепочки аминокислот, образующих все белки, необходимые для жизни на Земле. Рибосома, состоящая из большой и малой

субъединиц, показана здесь во всей красе, а собственные работы автора демонстрируют молекулярные

основы механизмов малой субъединицы, посредством которых лекарства-антибиотики блокируют

работу бактериальных рибосом, искореняя микробные инфекции. Описание работы над структурой

малой субъединицы, от первых исследований ее компонентов до последующих амбициозных попыток

ее очистить и кристаллизировать, – это вдохновляющая история об изобретательности, везении и, в

конце концов, успехе.

А еще это книга о профессиональных дилеммах, интуитивной прозорливости, человеческой

природе научных исследований. Любой крупный научный прорыв зависит от вклада множества людей, их взаимодействия и вынужденных отступлений. Не всегда ясно, как возникает идея – в сознании

одного человека или в процессе дискуссий. На ученого давят как соперничество, так и собственные

победы. Нобелевской премией по химии 2009 года отмечены заслуги Ады Йонат и последующие

достижения Венки Рамакришнана и Тома Стейца в разгадке структур рибосомных субъединиц. И автор

обращает наше внимание на то, что одна премия может быть вручена не более чем трем лауреатам, несмотря на важность вклада других ученых. Перед нами воспоминания, а не объективное историческое

эссе. Те, кто изучают естественные науки и научную методологию, найдут в них свежий взгляд на

процесс научного открытия и порой мучительный путь к новым знаниям. Это образец увлекательной

научно-популярной литературы, который ценен и как изложение фактов, и как разбор эмоциональной

составляющей научной работы и достижений.

Дженнифер Дудна

Пролог

Оглядываясь назад, я удивляюсь, каким малозаметным оказался ее визит. Был один из хмурых

осенних дней 1980 года. Небольшое объявление на доске в Йельском университете анонсировало

лекцию с туманным названием. Явившись туда, я легко нашел свободное место напротив докладчицы –

кроме меня озаботились прийти всего несколько специалистов.

Она шагала, лучась уверенностью и даже отвагой. После краткого представления пригласившего

ее лица она принялась описывать суть работы своей берлинской группы, занятой получением

кристаллов, представляющих собой колоссальные сборки молекул, участвующих в трансляции генов в

белки. Тогда получение кристаллов было ключевым этапом на пути к расшифровке их структуры.

После лекции мы не забросали ее вопросами, поскольку не поняли, на что годится ее работа. Нас

только ошеломило, что кому-то удалось заставить такие крупные и аляповатые частицы выстраиваться в

правильные объемные столбики молекул, образующих кристалл. Пока мы шли по коридору обратно к

себе в лаборатории, один мой коллега поддел другого, сказав: «Как же так вышло, что ты даже

крошечного кусочка кристаллизовать не можешь, а она собрала эту штуку целиком?» Однако ее

кристаллы были еще недостаточно хороши и не структурировались, а тогда никто еще даже не

представлял, как описать форму настолько крупной единицы. Мы сошлись на том, что это было

любопытное явление, но ни у кого не было ощущения, что мир изменился и мы должны бросить то, чем

сейчас занимаемся.

Я и не подозревал, какую роль эта исследовательница, Ада Йонат, сыграет в моей жизни в течение

следующих трех десятилетий: мне предстояло тягаться с нею и другими, приближаясь к пониманию

объекта, лежащего в основе жизни, а потом занять место между Адой и кронпринцессой Швеции на

нобелевском банкете.

Глава 1

Новые планы в Америке

Покидая Индию, я страстно мечтал стать физиком-теоретиком. Мне было девятнадцать, я только

что окончил университет в Вадодаре. Поступать в аспирантуру за границей до получения магистерской

степени в Индии было не принято, но я жаждал скорее отправиться в Америку. Для меня это была

страна не только возможностей, но и моих кумиров, таких как Ричард Фейнман, чьи знаменитые лекции

по физике⁴ меня очень вдохновляли. Кроме того, там уже находились мои родители: отец проводил

творческий отпуск в Университете штата Иллинойс в Урбане.

Поскольку мое решение уехать было принято в последний момент, я не сдавал тест GRE, обязательный для поступления в американскую аспирантуру, и в большинстве университетов мои

документы даже не рассматривали. Университет штата Иллинойс был готов меня принять, но из-за

юного возраста только в качестве студента колледжа с двухлетним кредитом на обучение. В те годы ни

один индус среднего достатка не мог позволить себе обучение и проживание в Америке. Тогда-то мой

декан из Вадодары показал мне письмо из Университета штата Огайо, в котором к нему обращались с

просьбой рассказать перспективным студентам об их аспирантской программе. Я впервые слышал об

Университете штата Огайо, но мне понравилось, что там есть компьютер модели IBM System/360, генератор Ван де Граафа и преподаватели – выпускники первоклассных университетов. Там не

выдвигали обычного требования о сдаче GRE и приняли меня с финансовой поддержкой. После

традиционной нервотрепки при собеседовании на соискание студенческой визы в консульстве США в

Бомбее я купил билет в мою землю обетованную.

Сразу после окончания выпускных экзаменов я вырвался из индийского пекла и отправился в

Америку. В пути я простудился, а сам полет казался нескончаемым – у нас были стоянки в Бейруте, Женеве, Париже и Лондоне, прежде чем мы приземлились в Нью-Йорке. Далее я пересел на самолет до

Чикаго, а затем долетел еще одним коротким рейсом до Шампейн-Урбаны. Ступив на асфальт в

аэропорту 17 мая 1971 года, я ощутил самый леденящий порыв ветра в жизни.

Внезапное погружение в жизнь американского колледжа немного меня шокировало. Индийские

студенты жили размеренно, консервативно одевались и усердно учились; многие, как и я, продолжали

жить с родителями. Ухаживания и тем более добрачные связи были редкостью. В Америке 1971 года, где

еще продолжались шестидесятые, я выглядел ботаном: короткая стрижка, очки в толстой черной оправе

и оранжевые туфли, которые были велики размера на два. Американские студенты казались

представителями совершенно иной породы: парни в рваных джинсах и с волосами длиннее, чем у

4 Фейнман Р. Ф. Характер физических законов: лекции / Пер. с англ. Э. Наппельбаума, В. Гольшева. – М.: АСТ, 2019.

девчонок. Девушки же в соблазнительных шортиках и облегающих топах казались практически голыми

по сравнению с индусками. В кампусах по всей Америке протестовали против войны во Вьетнаме. Как-

то вечером, испытывая смесь любопытства и сочувствия, я сходил на пацифистский митинг. Смотрелся

я там весьма экзотично, но потом нашел в сторонке двух ребят постарше, которые были коротко

острижены и одеты в такие же, как у меня, дешевые полиэстеровые штаны и рубашки. Я подошел к

ним, пытаясь быть максимально приветливым, но они встретили меня холодно и даже подозрительно.

Потом я узнал, что это были агенты ФБР, следившие за смутьянами.

Лето я провел, посещая курсы в Университете Иллинойса, устранял пробелы, оставшиеся после

образования в Вародаре. В августе я уехал с родителями и сестрой в милый холмистый городок Афины

в южном Огайо, где мне предстояло провести ближайшие несколько лет. Первая проблема, с которой я

столкнулся, – найти жилье. Зарплата ассистента преподавателя позволяла снять маленькую квартирку, где я мог бы сам себе готовить. Мы отвечали на газетные объявления об аренде, но безуспешно. Был

вариант, где хозяйка сказала, что такая квартира имеется, но когда мы через несколько минут явились ее

посмотреть, дама, взглянув на меня, заявила: «Только что сдали». Так я столкнулся с американским

расизмом. В тот отпуск квартиру найти не удалось, так что я записался в общежитие и первый год

просуществовал, питаясь преимущественно сырными сэндвичами в кафе.

Несмотря на скудное меню, общежитие очень мне пригостило – там я сразу обзавелся группой

друзей и смог избежать изоляции и геттоизации. Приятели быстро помогли мне влиться в ритм жизни

американского колледжа. В первую же субботу мы пошли на американский футбол. Матч организовали

с такой помпой (чирлидеры, шарфы, громкоговорители), что сама игра просто меркла.

Еще одно достоинство общежития – расположение корпуса рядом с факультетом физики. Нашими

соседями были несколько аспирантов, и мы привыкали к аспирантуре в

дружеском научном кружке.

Аспиранту-физику обычно полагалось год-два работать над курсовой, сдать обширный экзамен и лишь

потом приступать к серьезным исследованиям. Я справился с курсовой и письменной частью экзамена, но под конец устной части я ощутил первые звоночки потери интереса к физике. Меня спросили, о

каких недавних физических открытиях я читал, – я не смог назвать ни одного и только после некоторых

наводящих вопросов сформулировал, какая область кажется мне интересной. Однако экзамен я все

равно сдал и решил работать под научным руководством Томоясу Танаки – признанного теоретика в

области физики конденсированного состояния. К тому времени меня уже занимали вопросы биологии, и

я включил их в мой план диссертации. Поскольку ни я, ни Томоясу совершенно не разбирались в

биологии, эти предложения были чистой фантазией, и вскоре я от них отказался.

Приступив к работе над диссертацией, я осознал, что практически не представляю, как выделить

ключевые вопросы, не говоря уж о том, как к ним подступиться. Я находил утешение в общении: выступал за университетскую шахматную команду, ходил гулять с моим другом Судхиром Кайкером, знакомился с западной классической музыкой, общаясь с другим приятелем, Тони Гримальди, и вообще

занимался чем угодно, – только не диссертацией. Томоясу был хрестоматийно вежливым японцем, который иногда мог зайти ко мне в лаборантскую и поинтересоваться, как продвигаются дела, – и я

придумывал очередную отговорку, почему никак не продвигаются. Так продолжалось пару лет. Часто я

говорил, что будь у меня такие студенты, как я, то сам бы их всех отчислил!



Рис. 1.1 . Автор – аспирант по физике в Университете Огайо

Внезапно все изменилось, когда я встретил Веру Розенберри – недавно расставшуюся с мужем

женщину, у которой была четырехлетняя дочь. Общие друзья решили нас познакомить, возможно, потому, что мы оба были вегетарианцами – редкость на юге штата Огайо семидесятых годов. Я даже не

заподозрил, что наша первая встреча была подстроена: мы просто оказались на большой вечеринке по

случаю Дня благодарения. Друзья, видя, что я ничего не понял, пригласили меня на ужин, где, кроме

меня и Веры, была еще одна пара. Вера поразила меня и умом, и красотой, однако я решил, что «не

вышел» для такой девушки и вряд ли она мной заинтересуется. Поэтому познакомил ее с моим другом, пригласив на ужин его и Веру вместе с дочерью Таней. Часть вечера я провел за играми с Таней, чтобы

Вера с моим другом могли свободно поболтать. Именно мой друг мне подсказал, что Вера, кажется, интересуется мной, а не им, и тем более ко мне присматривается, заметив, как здорово я поладил с ее

дочерью. Несмотря на мой столь несуразный дебют, между нами вспыхнул бурный роман, продлившийся менее года. После ее развода мы поженились. Двадцати трех лет от роду я оказался женат

и обрел пятилетнюю падчерицу.

Именно брак заставил меня сосредоточиться на карьере. Вера хотела еще одного ребенка, и передо

мною маячила перспектива содержать семью, но я не представлял, чем заниматься дальше. Казалось

несомненным, что если я продолжу путь физика, то проведу остаток жизни за скучными вычислениями, так и не дойдя до реальных открытий. В молекулярной биологии тогда разворачивались перемены, сравнимые с теми, которые физика претерпела в начале XX века и начало которых связано с открытием

структуры ДНК. Практически в каждом выпуске *Scientific American* сообщалось о крупном прорыве, и

казалось, что такие достижения даже мне под силу. Поэтому, несмотря на свое только базовое

понимание биологии, я принял решение поступать в аспирантуру еще раз, на этот раз по новой

специальности, утешая себя тем, что на подобный переход уже решались многие блестящие ученые: Макс Перуц, Френсис Крик и Макс Дельбрюк.

Я написал в несколько ведущих университетов, но во многих из них не желали принимать

соискателя, уже готовившегося к защите кандидатской диссертации. Два отклика мне особенно

запомнились. Первый от Франклина Хатчинсона из Йеля – дружелюбное письмо, в котором тот

сообщал, что готов разослать мое резюме коллегам, на случай если кому-то захочется пригласить меня в

качестве постдока⁵. Откликнулись двое таких коллег: Дон Энглман и – теперь это кажется иронией

судьбы – Том Стейц. Я поблагодарил их обоих и написал, что недостаточно подкован для работы

постдока, поэтому предварительно постараюсь подучиться. Полной противоположностью письму

Хатчинсона стал ответ Джеймса Боннера из Калтеха. В письмах я указывал, что достаточно молод – мне

было всего двадцать три – и поэтому планирую повторно поступить в аспирантуру. Боннер пристыдил

меня за то, что я кичусь своим возрастом, добавив, что он тоже получил степень кандидата наук в

двадцать три, и в его семье это сочли неуспеваемостью. Он также указал, что набор упомянутых мною

дисциплин – аллостерия, мембранные белки и нейробиология – его совершенно не удивляет, ведь это

самые раскрученные области биологии. Заметил, что сначала мне следовало бы показать свои

способности в этих дисциплинах, и заключил, что в Калтех меня бы не

приняли даже студентом.

Вероятно, он не читал роман «Уловка-22» о взаимоисключающих правилах. К счастью, Дэн Линдсли из

Калифорнийского университета в Сан-Диего принял меня на биологический факультет в качестве

аспиранта со стипендией. Тем более отраднее было то, что Вера и Таня горели желанием перебраться в

Калифорнию, жить со мной на скудную стипендию, завести малыша, заботиться о нем – и все это без

машины.

С трудом я набрал достаточно работ, чтобы из них получилась удовлетворительная диссертация по

физике. Наш сын Раман родился через месяц после моего кандидатского экзамена. Пару недель спустя

мы с другом выехали из Огайо в Калифорнию на грузовике «Райдер» со всеми нашими пожитками, а

Вера и дети в компании моей тещи прибыли ко мне через неделю. Как только мы обосновались на новом

месте, я серьезно взялся за учебу. Стояла осень 1976 года.

В биологии меня сразу поразило, какое огромное количество фактов требуется знать. Вводные

лекции для аспирантов-новичков были переполнены непонятными терминами. Я записался сразу на

целую кучу студенческих курсов по генетике, биохимии и клеточной биологии, одновременно с этим

успевая заниматься ротациями – проектами в разных лабораториях для

аспирантов-первокурсников, которые в Америке призваны помогать соискателю определиться с темой диссертации. Поскольку мои

физические исследования ограничивались чистой теорией, я совершенно не представлял себе, как

ставить опыты. И я научился этому во время ротации в лаборатории Милтона Сайера, исследовавшего

поглощение сахара бактериями. Там проводился такой эксперимент: в исходный момент добавлялось

некоторое количество радиоактивной глюкозы в бактериальную культуру, а затем измерялось, сколько

глюкозы оказалось в бактериальных клетках в различные моменты времени. Объем глюкозы, которую

требовалось добавлять, был невероятно мал: около 20 мкл (менее 1 % от объема чайной ложки). Как

измерить такой объем? Я спросил. Обучавшая меня лаборантка весьма любезно показала мне прибор

под названием «дозатор»: в сущности, это трубка с поршнем, который можно двигать вверх или вниз на

заданный шаг. Коллега объяснила, как устанавливать число на циферблате, набирать нужную дозу и по

окончании немного проталкивать поршень, чтобы убедиться, что трубка полностью опорожнена. «Это

все», – сказала она. Я взял прибор, окунул его в радиоактивную глюкозу и услышал: «Какого черта ты

творишь? Нужен *наконечник* !» Прибор считался настолько стандартным инвентарем, что она просто

забыла рассказать мне об одноразовом пластиковом наконечнике,

защищающем носик дозатора от

загрязнения при контакте с образцом.

Переезд с маленькими детьми не слишком способствовал вниканию в новую дисциплину. Однако

мне исключительно повезло, что Вера начала иллюстрировать детские книги и могла работать дома. Она

практически полностью взяла на себя заботу о детях и домашнее хозяйство, позволив мне

сосредоточиться на учебе. Первый курс я оканчивал с оптимизмом, поскольку уже приобрел

достаточные знания в биологии и лабораторный опыт. На втором курсе я стал работать вместе с

Маурисио Монталем, который изучал белки, пропускающие ионы сквозь тонкие липидные оболочки. Но

оказалось, что в его лаборатории я не задержусь надолго. По воле случая мне пришлось снова пересечь

всю страну, чтобы приступить к работе над одной из древнейших и самых важных биомолекул.

Глава 2

5 Должность для молодого кандидата наук в период от года до пяти лет после защиты. – *Примеч. науч. ред.*

Знакомьтесь: рибосома

Стоит упомянуть ДНК, как почти все понимающе закивают в ответ. Все мы знаем – или думаем, что знаем, – что такое ДНК. Эта молекула определяет нашу сущность: кто мы такие и что от нас

унаследуют дети. Она превратилась в метафору, описывающую

фундаментальные свойства почти чего

удовно. «Это у них в ДНК» – говорим мы, даже рассуждая о какой-нибудь корпорации.

Однако, заговорив о *рибосоме*, вы рискуете наткнуться на непонимание даже у некоторых ученых.

Несколько лет назад в радиоэфире передачи «Материальный мир» на BBC Квентин Купер сказал мне, что гость с прошлой передачи просто возмутился, что на обсуждение глаза было выделено всего

полвыпуска, а какой-то обычной молекуле (рибосоме) посвятили целый выпуск. Важно не только то, что

большинство компонентов глаза формируется благодаря рибосомам – практически любая молекула в

любой клетке любого организма собирается либо благодаря рибосомам, либо под действием ферментов, которые на них синтезируются. На самом деле, пока вы это читаете, рибосомы в каждой из триллионов

клеток вашего тела успевают сделать тысячи белков. Миллионы существ обходятся без глаз, в то время

как рибосомы нужны любому организму. Открытие рибосомы и ее роли в синтезе белков – это

кульминация одного из величайших триумфов в истории современной биологии.

Прибыв в Калифорнию для изучения биологии, я, как и большинство физиков, понятия не имел о

рибосоме и весьма приблизительно представлял, что такое ген. Знал, что в генах заключены признаки, наследуемые от предков и передаваемые потомкам. Оказалось, что все гораздо интереснее. Это

информационные единицы, обеспечивающие развитие полноценного организма из единственной

клетки, например из оплодотворенного яйца. Хотя практически во всех клетках содержится полный

набор генов, в разных тканях активируются разные совокупности генов, поэтому нервная клетка

отличается по свойствам от эпителиальной. Но что же такое гены?

В широком смысле ген – это участок ДНК, содержащий информацию о том, как и когда

синтезировать белок. Белки выполняют тысячи биологических функций. Например, обеспечивают

мышечные сокращения, позволяют воспринимать свет и тепло, осязать, бороться с болезнями, даже

мыслить и запоминать. Многие белки, называемые ферментами, катализируют химические реакции, при

которых в клетке синтезируются тысячи других молекул. Итак, белки отвечают не только за структуру и

форму клетки, но и за ее функционирование.

Открытие того факта, что информационная единица из ДНК служит для синтеза белка, стало

вершиной творческого десятилетия, которое началось с публикации классической статьи Джеймса

Уотсона и Френсиса Крика о двойной спирали ДНК в 1953 году. Эта структура позволяет сделать вывод, как молекула работает, передает информацию и самовоспроизводится, но долго оставалось тайной, как

клеточная информация дублируется при делении клетки и как потомки наследуют эту информацию при

репродуктивном цикле.

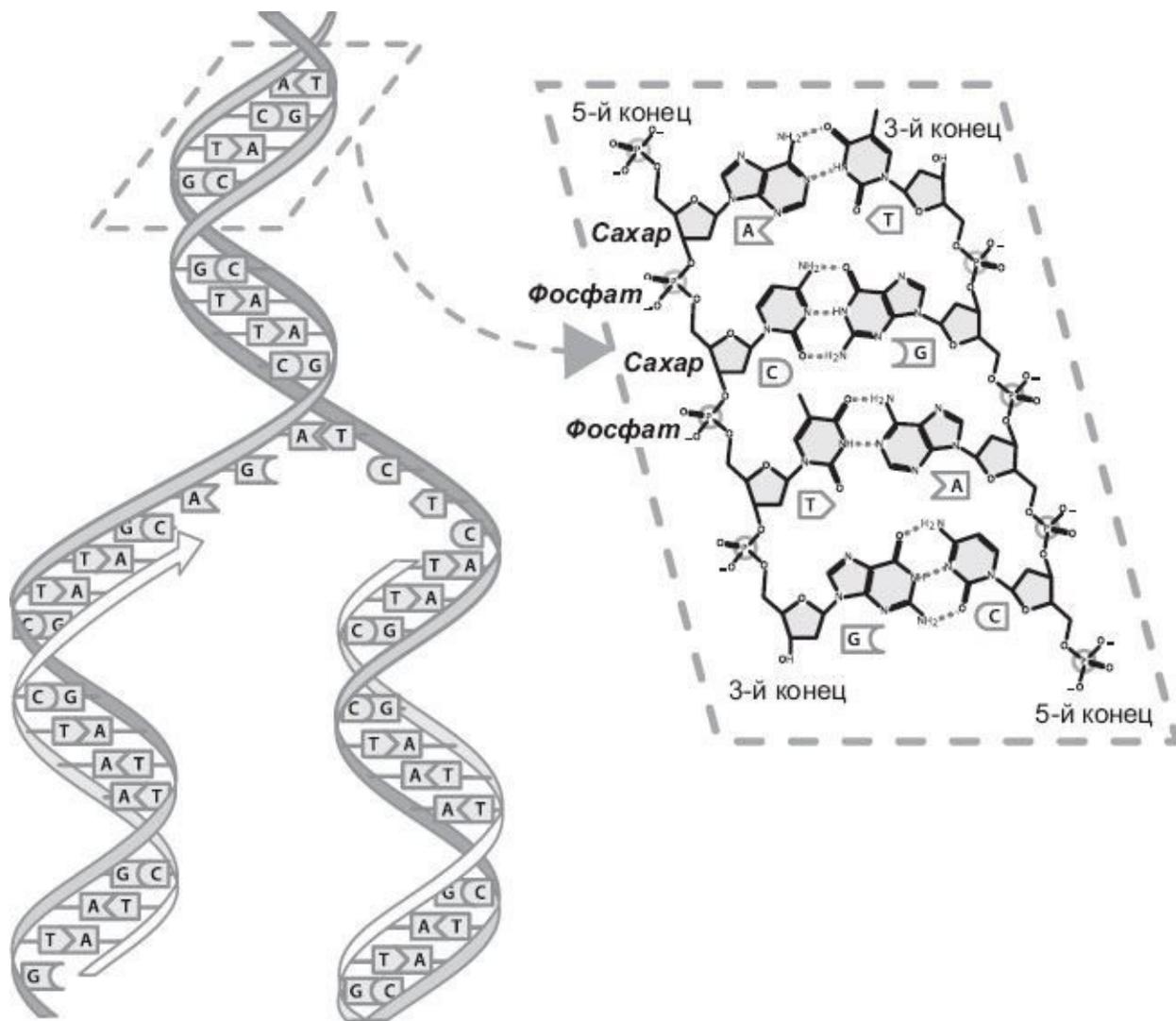


Рис. 2.1. Структура ДНК

Когда Уотсон экспериментировал с картонными шаблонами азотистых оснований, его осенила

блестящая идея: он осознал, что аденин (А) из одной спирали может образовывать химическую

связь (пару) только с тиминном (Т) из другой спирали, тогда как гуанин (G) из одной спирали

аналогичным образом соединяется с цитозином (С) из другой. Контуры любой пары оснований, будь то

АТ или GC, примерно одинаковы, причем форма одной спирали задает форму другой, а порядок

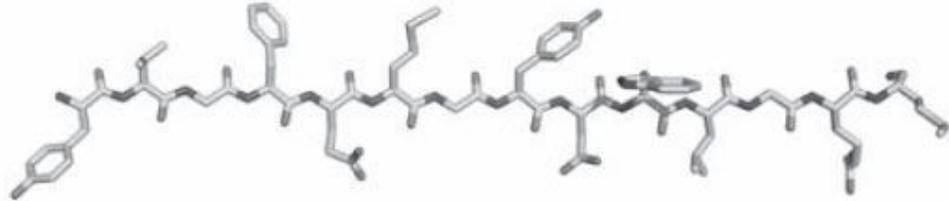
оснований в одной спирали зависит от порядка оснований в другой. При делении клетки двойная

спираль расплетается, и каждая половина содержит достаточную информацию, чтобы послужить

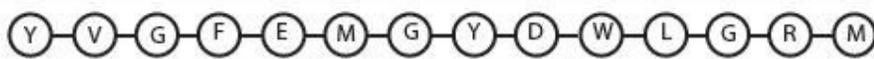
шаблоном для новой спирали. В результате из одной молекулы ДНК получаются две, то есть гены

самовоспроизводятся, передавая наследственные признаки из поколения в поколение.

Белковая цепочка



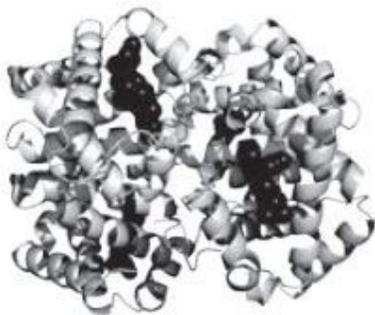
Представлена в виде цепочки аминокислот



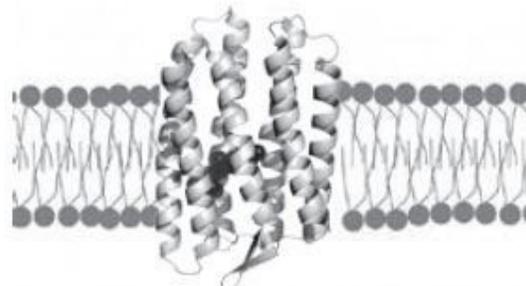
Белковые цепочки по-разному свертываются, принимая разные формы



Коллаген, из которого состоит наша кожа



Гемоглобин, отвечающий за транспортировку кислорода в кровотоке



Родопсин, расположенный на мембране сетчаточных клеток и улавливающий свет

Рис. 2.2. Белки

Структура ДНК подсказала, как гены должны копироваться и передаваться, но не

продемонстрировала их участия в синтезе белков. Дело в том, что каждая молекула ДНК – это длинная

цепочка «первоэлементов», в состав которых входят четыре типа азотистых оснований. Но белки – это

совершенно иные цепочки, состоящие из аминокислот, и химические связи в них тоже абсолютно

другие. Исключительное разнообразие белков обусловлено тем, что двадцать аминокислот, входящих в

их состав, сильно отличаются друг от друга по химическим свойствам. Их длина и порядок в каждой

белковой цепочке уникальны, и, что удивительно, белок содержит информацию, необходимую для

правильного свертывания цепочки, чтобы та приобретала нужную форму и правильно

функционировала. Крик догадался, что порядок оснований в ДНК кодирует порядок аминокислот в

белке, но оставался вопрос: каким образом?

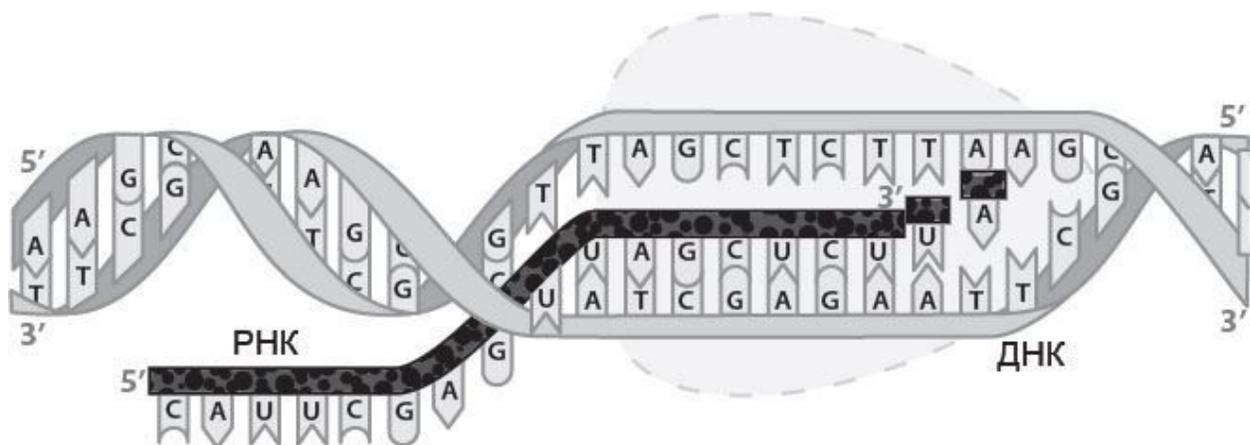


Рис. 2.3. Транскрипция: копирование гена из ДНК на матричную РНК

Ученые бились над этой проблемой более десяти лет. Оказалось, что участок ДНК, содержащий

ген, копируется на схожую молекулу, именуемую матричной РНК (мРНК), которая доставляет

генетическое «сообщение» туда, где оно требуется. РНК (рибонуклеиновая кислота) отличается от

ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) тем, что имеет дополнительную гидроксильную группу в

сахарном «кольце»⁶. В РНК тоже четыре азотистых основания, но вместо Т находится очень похожее

основание урацил (U), которое образует пару с А.

Как сделать двадцать типов аминокислот, имея четыре типа оснований? Все равно что прочесть

длинную последовательность инструкций, записанных незнакомыми буквами. Оказалось, что основания

считываются группами (кодонами) по три за раз. Способ их считывания, предсказанный Криком, связан

с еще одной молекулой РНК, именуемой транспортной РНК (тРНК). С одного конца к ней

прикрепляется нужная аминокислота, а с другого – группа из трех оснований (антикодон). Антикодон и

кодон образуют пары оснований, такие же, как возникающие между двумя спиральями ДНК. Следующий

кодон распознается другой тРНК, которая подносит его вместе с соответствующей аминокислотой, и

т. д.

Следующее крупное открытие заключалось в том, что все это происходит не само собой.

Клеточные биологи открыли органеллы, где считываются мРНК и синтезируются белки. В каждой

клетке (и у бактерии, и у человека) есть тысячи таких крошечных частиц. Но по молекулярным меркам

они огромны. В каждой из них находится примерно пятьдесят белков и три больших участка

собственной РНК (это уже РНК *третьего* типа, существующая наряду с мРНК и тРНК). Сначала

ученые называли эти органеллы рибонуклепротеиновыми частицами микросомального порядка, поскольку они состоят одновременно из РНК и белков и при этом отграничены от клеточных органелл, именуемых микросомами. Но такое название получалось слишком пространным, поэтому на одной

конференции в конце пятидесятых Говард Динцис назвал их рибосомами – с тех пор это название и

закрепилось. Именно Динцис первым определил, в каком направлении происходит синтез белковой

цепочки. Диву даюсь, но, проработав тридцать лет в сфере биологии, я ничего не слышал о Динцисе и

его работах. Когда в 2009 году мы с ним в конце концов повстречались в Университете Джона Хопкинса, куда меня пригласили прочитать названную в его честь лекцию, Динцис все еще по праву гордился, что

сам придумал это слово.

6 Рибоза – это моносахарид, который может существовать в линейной и циклической формах. В РНК она представляет

собой пятичленное «кольцо», с которым связано то или иное азотистое основание. Эта конструкция называется нуклеотидом.

Нуклеотиды соединены между собой при помощи фосфатных групп в цепочку – РНК. В рибозе ДНК нет одной из

гидроксильных (ОН) групп, отсюда берется «дезокси», т. е. «без кислорода» от английского oxugen. – *Примеч. науч. ред.*

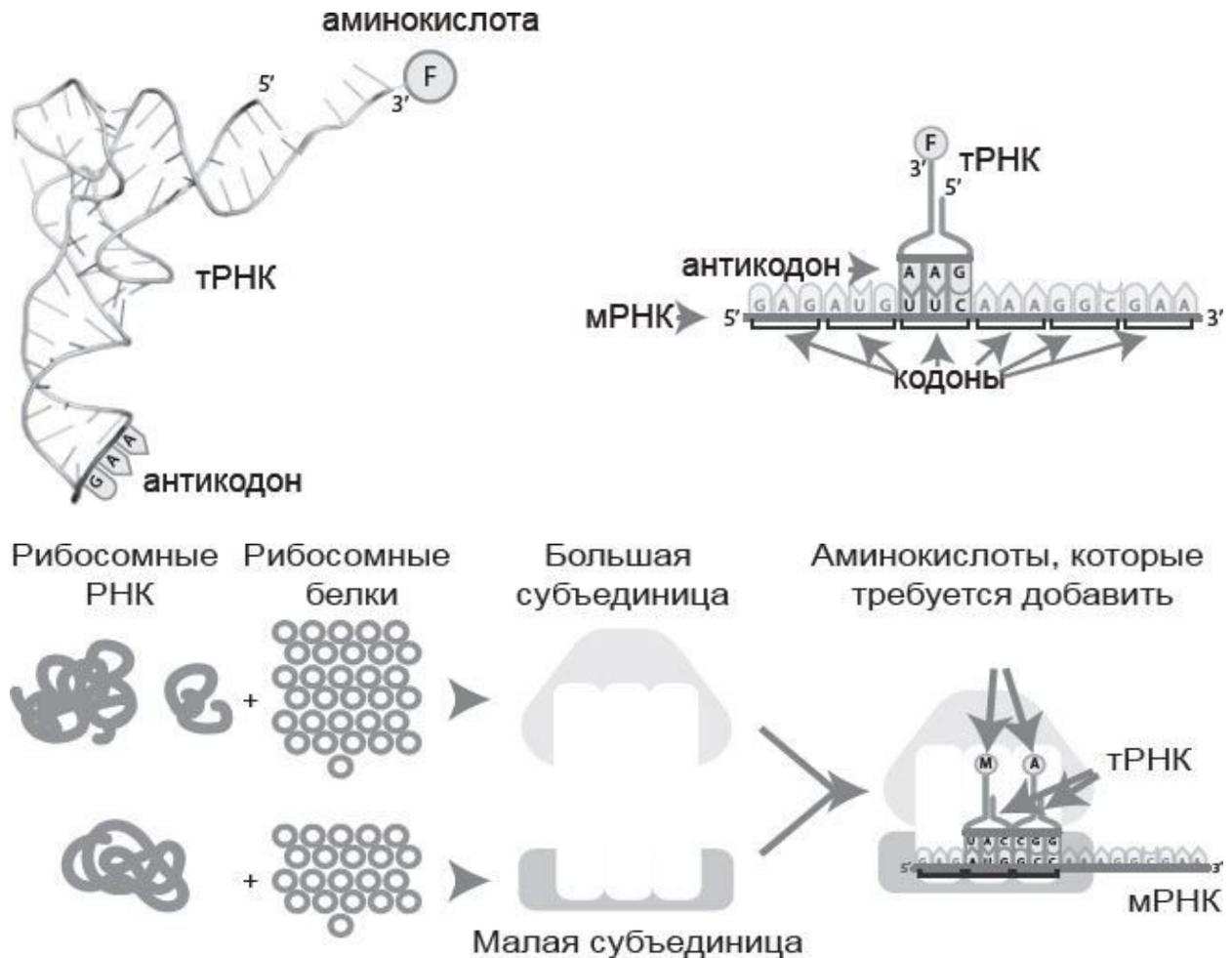


Рис. 2.4. Транспортная РНК: молекулы-адаптеры, подносящие аминокислоты и считывающие код

матричной РНК

Целая рибосома состоит из половины миллиона атомов. Связывая наши гены и кодируемые ими

белки, она находится на перекрестке жизни. Хотя все знали это, никто не представлял, как выглядит

рибосома, кроме того, что она глобулярная и состоит из двух частей. Но, не зная, как выглядит

рибосома, разве мы могли понять, как она связывается с мРНК и сшивает белок из аминокислот, поднесенных тРНК.

Рис. 2.5. Состав рибосомы

Представьте, что вы – марсианин, смотрите на Землю издалека. Видите на поверхности крошечные

объекты, движущиеся преимущественно по прямым линиям и иногда поворачивающие в

перпендикулярном направлении. Приблизившись, вы замечаете, что эти объекты движутся, только когда

в них попадают более мелкие тельца, и останавливаются, когда эти тельца их покидают. Обратившись к

приборам, вы обнаруживаете, что эти объекты поглощают углеводороды и кислород, а в окружающую

среду выбрасывают углекислый газ, водяной пар и избыток тепла, а также некоторое количество

загрязнителей. Но чтобы выяснить, каким образом происходят эти процессы, вам необходима более

серьезная детализация.

Когда мы узнали детали строения ДНК, это произвело революцию в представлениях о том, как

именно в ней хранится, передается и воспроизводится генетическая информация. Но рибосома, в

отличие от ДНК, колоссальная и сложная, поэтому казалась непостижимой.

Многие великие ученые, в частности Крик, сыгравшие ключевые роли в выяснении того, как

кодируется информация в ДНК, попросту не решились подступиться к рибосоме и занялись другими

исследованиями. Сидни Бреннер, не менее именитый коллега Крика и один из первооткрывателей

мРНК, еще в шестидесятых сказал, что разгадка структуры рибосомы – тривиальная проблема, над



которой не нужно работать в Кембридже, поскольку ее решат американцы. Мне это напоминает фразу

сенатора Джорджа Эйкена, выразившегося о неподъемной вьетнамской войне так: «США должны

объявить о победе и отправить войска домой». Одним из первых ученых, неотступно занимавшихся

рибосомами, были молекулярный биолог Джеймс Уотсон и биохимик из Женевы Альфред Тиссьер.

Почти сорок лет спустя в лаборатории Колд-Спринг-Харбор в 2001 году Уотсон вспоминал те давно

минувшие дни, когда, по его словам, он осознал, сколь сложна рибосома, и смирился, что никогда не

узнает ее структуру.

Рис. 2.6 . Альфред Тиссьер и Джеймс Уотсон, одни из первых исследователей рибосом (фото

предоставлено лабораторией Колд-Спринг-Харбор)

Я был еще очень далек от размышлений о рибосомах, когда обосновался в лаборатории Маурисио

Монталя, но, проработав там всего несколько месяцев, наткнулся на статью о рибосомах в журнале

Scientific American , которая изменила мою жизнь. В ней было описано, как найти в рибосоме множество

разных белков методом рассеяния нейтронов – такая практика широко известна в физике, но едва ли

используется в биологии. Авторами этой статьи были Дон Энглман и Питер Мур. Я вспомнил, что Дон

один из тех, кто был готов дать мне работу, когда я пытался перейти из физики в биологию, и написал

ему, что подготовился к работе постдока. Мне казалось, что я уже достаточно изучил биологию, чтобы

приступить к исследованиям в этой дисциплине, и получать кандидатскую степень по биологии мне

незачем.

Основные научные интересы Дона, как и у Маурисио, были связаны с мембранами и

мембранными белками, и я сказал, что хотел бы работать у него в лаборатории. Он мне ответил, что у

него вакансий нет, зато они есть у Питера Мура, и если бы я отправился туда работать над рибосомами, то в свободное время мог бы позаниматься исследованием мембран. В ту пору я уже понимал

фундаментальную важность рибосом, поэтому ответил, что меня предложение устраивает. Оказалось, что свободного времени у меня не будет.

Вскоре Питер написал мне, что собирается в Сан-Диего на конференцию и будет рад увидеться со

мной. Он предстал передо мной в своем фирменном консервативном наряде: коричневый вельветовый

пиджак, очки в толстой оправе. А его манеры завершали образ классического университетского

интеллектуала из Лиги Плюща. Уже в ранней юности он стал быстро продвигаться в науке, и я

подозревал, что он не представляет, как живут другие люди. Его отец был одним из родоначальников

трансплантологии, работал в Гарварде, а сам Питер учился в частной школе, потом в Йеле, а затем



отправился в аспирантуру в Гарвард, где вместе с Уотсоном исследовал рибосомы. После этого он

продолжил работу в Женеве вместе с Тиссьером, который к тому времени стал ведущим ученым в

исследовании рибосом. Там он приступил к постепенной очистке различных белков в составе рибосомы.

Рис. 2.7. Так Питер Мур выглядел около 1980 г., когда автор работал в его лаборатории в Йеле

Питер Мур осознал, что ключ к пониманию рибосомы спрятан в ее структуре и нужно освоить

структурный анализ. Он покинул Женеву и прибыл в Лабораторию молекулярной биологии Совета

медицинских исследований (MRC) Кембриджа. Там в свое время Уотсон и Крик работали над ДНК, и

лаборатория стала Меккой для тех, кто занимался изучением структур всевозможных биомолекул.

Британцы называли ее MRC–LMB или просто LMB – под таким наименованием она известна сегодня.

Затем Питер вернулся в альма-матер, Йельский университет, и стал там преподавателем.

Всесторонне эрудированный и остроумный, он терял свою привычную сдержанность, когда речь

заходила о науке. Его лекции были выразительны, изобиловали шутками, и целые поколения йельских

студентов и преподавателей испытали на себе его ярость, когда пытались предъявить ему небрежные

доводы.

На конференции в Сан-Диего, где мы впервые встретились, он стоял особняком и дожидался меня.

После краткого приветствия мы обсудили мой научный багаж и его проект. Я не был уверен, что это

неформальное собеседование прошло успешно, но вскоре он пригласил меня в Йель. Там, несмотря на

мою очевидную неподкованность, Питер официально предложил мне работу. Остаток академического

года я провел в лаборатории Маурисио, завершая начатое исследование. В конце лета отправился в Нью-

Хейвен, по дороге подобрал в Огайо семью, с которой не виделся несколько недель.

Осенью 1978 года я прибыл в лабораторию Питера, испытывая некоторый трепет. Несмотря на два

года аспирантуры по биологии, я обладал весьма ограниченным опытом. Через пару дней после моего

приезда мы с Питером шли навстречу друг другу по длинной галерее в Химической лаборатории имени

Стерлинга, выстроенной в неоготическом стиле. Как только мы приблизились, он вдруг отвел глаза. Я

переживал, что он уже успел пожалеть о том, что принял меня. Потом Бетти Ренни, рассмеявшись, объяснила мне, что это просто его манера. Питер оставался крайне приветлив со мной, и год спустя он, должно быть, чувствовал, что я был достаточно компетентным, чтобы остаться без его руководства на

целый год – пока он будет находиться в творческом отпуске в Оксфорде. За время его отсутствия я

отпустил бороду, которую носил почти двадцать пять лет.

К тому моменту, как я стал работать у Питера, уже были установлены некоторые базовые факты о

рибосомах. Каждая рибосома состоит из двух частей: большой и малой субъединиц. Малая субъединица

связывается с мРНК, содержащей генетическую информацию, а большая сшивает аминокислоты, подносимые тРНК, и делает из них белок. В рибосоме есть пазы для трех тРНК, одна из которых

подносит новую аминокислоту, другая – удерживает растущую белковую цепочку, а третья – выступает в

качестве своеобразной перевалочной базы, куда белки попадают перед выходом из рибосомы. И тРНК

движутся по рибосоме от одного паза к следующему. В сущности, они протаскивают мРНК вслед за

собой, и сама рибосома фактически движется вдоль мРНК, помогая тРНК считывать кодон за кодоном

при синтезе белка. Прохождение каждого этапа требует энергии, поэтому рибосому часто называют

молекулярной машиной, или наномашинной.

Рибосомы были интересны не только из-за фундаментальной роли очага жизни, но и с

практической точки зрения. За годы работы многие ученые замечали, что действие антибиотиков

заключается в блокировании функций рибосомы на разных этапах. Человеческие рибосомы

существенно отличаются от бактериальных, причем некоторые из этих антибиотиков связываются

преимущественно с бактериальными рибосомами и поэтому лечат инфекционные заболевания. Однако

бактерии стремительно развивают резистентность к лекарствам, поэтому, точно зная, как именно

антибиотик связывается с рибосомой, можно проектировать и создавать более качественные препараты.

Эти основополагающие факты уже присутствовали в учебниках, поэтому, когда я рассказывал

кому-нибудь, что исследую рибосомы, меня часто спрашивали: «А что, разве о них еще не все

известно?» Иногда меня при этом удостаивали снисходительным взглядом, как какого-то беднягу, который дорисовывает последние штрихи к проблеме, которая никого уже не интересует. Но пусть мы и

представляли в общих чертах, как работает рибосома, мы еще не знали, как в ней реализуется хотя бы

один из сложных процессов на пути к синтезу белка.

Как и во многих иных областях, в науке есть модные темы. Зачастую это сравнительно новые

области, где исследователи быстро приходят к открытиям. Самые

креативные открывают новые

дисциплины, но другие просто переключаются с одной модной области на другую. Если бы так

поступали все, то представление о феноменах было бы весьма поверхностным. Но, к счастью, бывают и

другие ученые, которые не отступаются от проблемы, независимо от того, насколько она стара и сложна, чтобы докопаться до ее сути.

Хотя изучение рибосомы и продолжалось уже пару десятилетий, никто даже не представлял, где в

ней располагаются эти пять десятков белков, не говоря уже о том, как они работают. Питер корпел над

этой проблемой вместе с Доном Энглманом. Можно сказать, что не бывает двух настолько разных

людей. Дон, в отличие от сдержанного Питера, был высокий общительный калифорниец с аккуратно

подстриженной бородой и громовым баритоном, благодаря чему выглядел авторитетно в любых

ситуациях. Он окончил Рид-Колледж в Портленде, затем защитил кандидатскую в Йеле и отправился в

постдокторантуру к Морису Уилкинсу – третьему ученому, причастному к открытию ДНК. У Уилкинса

он исследовал структуру мембран клеточной оболочки. В отличие от Питера, всю жизнь занимавшегося

изучением тех или иных аспектов рибосомы, Дон имел более разнообразные интересы.

Они прослушали в Брукхейвенской национальной лаборатории лекцию Бенно Шенборна о том, как можно использовать нейтроны для изучения

биологических структур. Понадобился бы ядерный

реактор, чтобы получить достаточное количество нейтронов для эксперимента, однако в них заложено

интересное биологическое свойство: обычный водород и его тяжелый изотоп дейтерий взаимодействуют

с нейтронами очень по-разному, а на водород приходится более половины атомов, из которых состоят

все биомолекулы, в частности белки и РНК.

Эта лекция натолкнула Дона и Питера на мысль, что можно попытаться выяснить расположение

рибосомных белков. Они поняли, что если бы удалось каким-то образом синтезировать рибосому, в

которой всего в двух белках вместо водорода содержался бы дейтерий, то от этих белков нейтроны

рассеивались бы совсем иначе.

Можно получить дейтерированные белки, выращивая бактерии в тяжелой воде – оксиде дейтерия.

Затем пересобрать рибосому, в которой было бы два дейтерированных белка на ваш выбор. (Масаясу

Номура из Висконсина биохимическими способами выделил белки из малой рибосом-ной субъединицы, а потом очистил из смеси каждый из двадцати белков методом хроматографии.) Затем можно смешать

все компоненты в растворе и, при соблюдении нужных условий, пересобрать из очищенных белков и

РНК рабочую малую субъединицу, в которой два белка заменены на дейтерированные аналоги. Затем

субъединицы можно поместить в ядерный реактор Брукхейвенской национальной лаборатории в Лонг-

Айленде и подставить под пучок нейтронов, чтобы узнать расстояния между разными парами белков и

определить, как они упорядочены и какова их трехмерная структура. Примерно так первопроходцы в

старину картировали неизвестную территорию методом триангуляции. Такой эксперимент состоял из

повторения однотипных измерений.

Я поступил в лабораторию, когда таким способом были идентифицированы лишь несколько

первых белков, и принял эстафетную палочку от моего предшественника, постдока Дэна Шиндлера. С

удивлением я узнал, что нейтронные пучки от ядерного реактора на порядки слабее рентгеновских

лучей, поэтому могло уйти несколько дней на то, чтобы измерить слабый сигнал от дейтерированных

белков, тонувший в фоновом рассеивании от всей остальной рибосомы. Летом такую работу было

делать сподручнее; пока шел сбор данных, я иногда мог отправиться на пляж Файр-Айленда в

нескольких километрах на юг. В другие периоды заточение в Брукхейвене отнюдь не казалось

захватывающим, поскольку лаборатория находилась на территории старой военной части в глуши за

Япханком. Ученые, работавшие там, жили в городках за многие километры от лаборатории, и эти

территории представляли собой череду пасторальных деревушек и разросшихся пригородов. В отличие

от университетского города с яркой культурной жизнью и ночными развлечениями, лаборатория

пустовала вечерами и выходными. Эта ситуация напомнила мне знаменитую карикатуру на Лонг-

Айлендскую автомагистраль; картинка гласила: «Съезд 66 – на Япханк. Если вы уже бывали в Япханке, пожалуйста, игнорируйте этот съезд».

Примерно через три года удалось идентифицировать около половины белков малой субъединицы, и мы написали пару статей об их расположении. Я задумывался, сколько времени мне понадобится на

проработку остальных, но, когда срок моей стипендии подходил к концу, Дон обратился ко мне и сказал, что сейчас в моих интересах переходить к следующему этапу карьеры и что образование, нужное на

этапе постдокторантуры, я уже получил. В конце концов этот проект завершил сменивший меня

Малкольм Кейпел. В итоговой статье, описывавшей положение всех белков, они были изображены в

виде бильярдных шаров, наложенных на контур малой субъединицы, и я любил пошутить, что примерно

треть из этих шариков – мои.

Вняв совету Дона, я отправил резюме почти на пятьдесят преподавательских вакансий, но тогда

было не лучшее время искать работу. В стране только что началась рейгановская эпоха, и научные

исследования финансировались скупо, а биотехнологии только начали появляться.

Я пытался устроиться во всевозможные учреждения, от двухгодичных колледжей до университетов. В

сравнительно небольших училищах обращали внимание на мое длинное индийское имя и, возможно, сомневались, достаточно ли хорошо я владею английским, чтобы преподавать. В университетах

смотрели, какая у меня карьера – бакалавриат и докторат по физике, обе степени получены не в самых

престижных вузах, два года изучал биологию, не защитился, затем, применяя научный метод, о котором

никто не слышал, работал над старой и уже не модной проблемой. Неудивительно, что ни на одно

собеседование меня не пригласили.

К счастью, в Национальной лаборатории Оук-Ридж, штат Теннесси, как раз вводили в работу корпус для

исследования рассеивания нейтронов и искали специалиста, который мог бы сотрудничать с биологами.

Так что Дон позвонил руководителю лаборатории Уолли Келеру и порекомендовал меня. Воспрянув

духом и обрадовавшись, что у меня появилась первая настоящая работа, мы с Верой купили домик

прямо рядом с лабораторией. В феврале 1982 года мы уложили все наши пожитки в маленький «Форд

Фиеста» и поехали из Нью-Хейвена в Теннесси через Пенсильванию, несмотря на буран.

Отправляясь туда, я рассчитывал, что смогу продолжать собственные исследования. Но в итоге никто не

предоставил мне обещанной персональной лаборатории. Уолли Келер

сказал, что здесь я должен

совместно с биологами работать над рассеиванием нейтронов, а не вести собственные исследования. Он

был хорошо известным физиком, и я уважал его как человека, но мне казалось, он не понимает, насколько незначительную роль нейтроны играют в биологии. Поэтому, почти сразу после прибытия в

Оук-Ридж, я стал размышлять, куда бы уехать. К счастью, мне на выручку пришел Бенно Шенборн, вдохновивший Питера и Дона применить нейтроны к рибосомам. Он предложил мне независимую

должность в Брукхейвене, которую я с радостью принял. Так всего через год и три месяца после

переезда в Оук-Ридж мы с серьезными убытками продали наш дом и летом 1983 года вернулись на

восточное побережье – в Лонг-Айленд.

Вера с тяжелым сердцем бросала свой милый садик и идиллическую жизнь в Оук-Ридж и загрустила, когда мы миновали мост Джорджа Вашингтона и увидели поток машин, едущих по автомагистрали. В

конце концов нам удалось найти дом в Ист-Патчог, прямо рядом с деревушкой Беллпорт на южном

берегу Лонг-Айленда. До лаборатории оттуда приходилось ехать двадцать километров в одну сторону, и

бураны там каждую зиму.

В Брукхейвене я получил хорошо оснащенную лабораторию, лаборанта и свободу заниматься

собственными исследованиями. Коллеги относились ко мне очень дружелюбно и были рады помочь, но

сразу дали понять, что я не могу рассчитывать на постоянный контракт,

если собираюсь всего лишь

продолжать ту работу, которой занялся в постдокторантуре. К счастью, в результате сотрудничества с

коллегами в мою недолгую бытность в Оук-Ридж я заинтересовался хроматином. Это комплекс ДНК и

гистонных белков, из которого образованы хромосомы. Я взялся исследовать устройство хроматина и

долгое время был известен именно этой работой, а не изучением рибосом, которыми тоже продолжал

заниматься.

Применяя изученные методы, в частности рассеивание нейтронов, ни я, ни кто-либо другой не мог

серьезно продвинуться в понимании, как на самом деле работает рибосома. Казалось, что отдельные

компоненты рибосомы сами по себе почти ничего не делают и выглядят как куча поршней и шин, из

которых невозможно собрать машину. Тема рибосом стала еще менее модной чем раньше, а рассеивание

нейтронов оказалось совершенно тупиковым методом при изучении как рибосом, так и хроматина.

Через десять лет после того как я переметнулся из физики в биологию, мне показалось, что моя вторая

карьера проваливается, как и первая.

Глава 3

Увидеть невидимое

Говорят: «Увидишь – поверишь». Веками у нас сохранялось множество

заблуждений о собственном

теле, поскольку знания по анатомии черпались из трудов древнеримского врача Галена, который

разделявал животных => основывался на диссекции животных. Лишь в XVI веке Андреас Везалий

начал препарировать человеческие тела.

Но при попытках рассмотреть рибосому ни один из применяемых нами методов не позволял

визуализировать ее детали. Прежде чем вернуться к нашей истории, стоит сделать отступление и

рассказать о том, как ученые потратили полвека на разработку метода, который впоследствии сыграл

ключевую роль для разгадки тайн рибосомы.

В середине XVII века голландский торговец полотном Антони ван Левенгук захотел лучше рассмотреть

волокна ткани. Желая изготовить более качественные линзы, он сконструировал самый мощный

микроскоп своего времени и был поражен, увидев крошечных существ, которых назвал *animacules* (дословно «зверушки»), то есть микробов.

Вскоре Роберт Гук также воспользовался микроскопом, рассматривая под большим увеличением буквально все, что попадалось под руку, и предложил термин

клетка, которым назвал крошечные ячейки, образующие ткани растений. Идея клетки полностью

преобразила биологию. Теперь мы понимаем, что клетка – мельчайшая сущность, способная к

самостоятельной жизнедеятельности; вместе клетки могут образовывать

ткани и целые организмы. По

мере развития микроскопов люди смогли увидеть, что внутри клетки также есть структуры, в частности

ядро с хромосомами и разнообразные органеллы. Так возник новый раздел биологии – цитология. Но из

чего состоят все эти внутриклеточные органеллы?

Как часть материи клетки и их компоненты состоят из молекул, а молекулы – это группы атомов, объединенных строго определенным образом.

Атомная теория вещества настолько важна и

разрабатывалась так долго, что Ричард Фейнман сказал о ней: «Если бы в результате какой-то мировой

катастрофы все накопленные научные знания оказались бы уничтоженными и к грядущим поколениям

людей перешла бы только одна фраза, то какое утверждение, составленное из наименьшего количества

слов, принесло бы наибольшую информацию? Я считаю, что это – атомная гипотеза (можете называть

ее не гипотезой, а фактом, но это ничего не меняет): “все тела состоят из атомов – маленьких частиц, которые находятся в непрерывном движении, притягиваются на небольшом расстоянии, но

отталкиваются, если одно из них плотнее прижать к другому”»[7].

Поразительно, что ученые XVIII и XIX веков, не видевшие молекулы, не только логически догадались

об их существовании, но даже распознали их структуру. Они описали не только простые молекулы

поваренной соли (где всего два атома), но и более сложные, например сахара, где атомов порядка

двадцати.

Мы не можем видеть молекулы из-за свойств света. Он состоит из фотонов, которые (как известно из

квантовой физики) могут одновременно вести себя и как частица, и как волна. Именно волновая

природа света лежит в основе работы линз и микроскопов. Но это же свойство означает, что, когда свет

проникает через очень узкое отверстие или огибает его, он рассредоточивается – этот процесс именуется

дифракцией. Как правило, этот эффект незаметен, но если сильно сблизить два очень маленьких

объекта, то их изображения наложатся друг на друга, и человек, глядя на них через микроскоп, увидит

один размытый объект, а не два. В XIX веке немецкий физик Эрнст Аббе вычислил, что два объекта

можно увидеть по отдельности, если расстояние между ними составит не менее половины длины волны

того света, в котором мы их рассматриваем. Для видимого света эта длина – около 500 нм. Если два

объекта находятся на расстоянии ближе 250 нм друг от друга, нам хватает разрешающей способности, чтобы увидеть их в отдельности при видимом свете. Этот лимит называется пределом разрешения.

К началу XX века мы научились определять, сколько молекул должно быть в заданном объеме вещества, поэтому стало известно и примерное расстояние между атомами в молекуле. Оказалось, что оно в

тысячи раз меньше длины световой волны, и невозможно рассмотреть их даже в самые лучшие

оптические микроскопы. Считалось, что молекулы навсегда останутся невидимыми.

Альтернативой видимому свету оказалось интересное новое излучение, открытое в 1895 году немецким

физиком Вильгельмом Рентгеном. Он изучал электрические разряды в вакуумных трубках, содержащих

два электрода, между которыми в вакууме возникает высокое напряжение. При подаче тока на

электроды тот из них, который был заряжен отрицательно (катод), нагревался и излучал электроны. Они

летели сквозь вакуум и попадали на второй электрод (анод). Рентген открыл, что при этом из трубок

выходили необычные лучи, под действием которых соединения бария светятся даже в полной темноте.

Он назвал их икс-лучами и принялся исследовать их свойства. Оказалось, что они обладают огромной

проникающей способностью, позволяющей заглянуть внутрь непрозрачных объектов, например увидеть

кости человеческой руки.

Никто, в сущности, не знал, что же представляют собой рентгеновские лучи, не было даже ясно, частицы это или волны (сегодня известно, что они состоят из таких же фотонов, что и видимый свет, то

есть имеют корпускулярно-волновую природу). В 1912 году Макс фон Лауэ и двое его сотрудников

решили проверить, что произойдет, если подставить под рентгеновские лучи кристалл сульфида цинка, состоящий из атомов всего двух элементов: серы и цинка.

Оказалось, что рентгеновские лучи не рассеиваются произвольно во всех направлениях, а образуют на

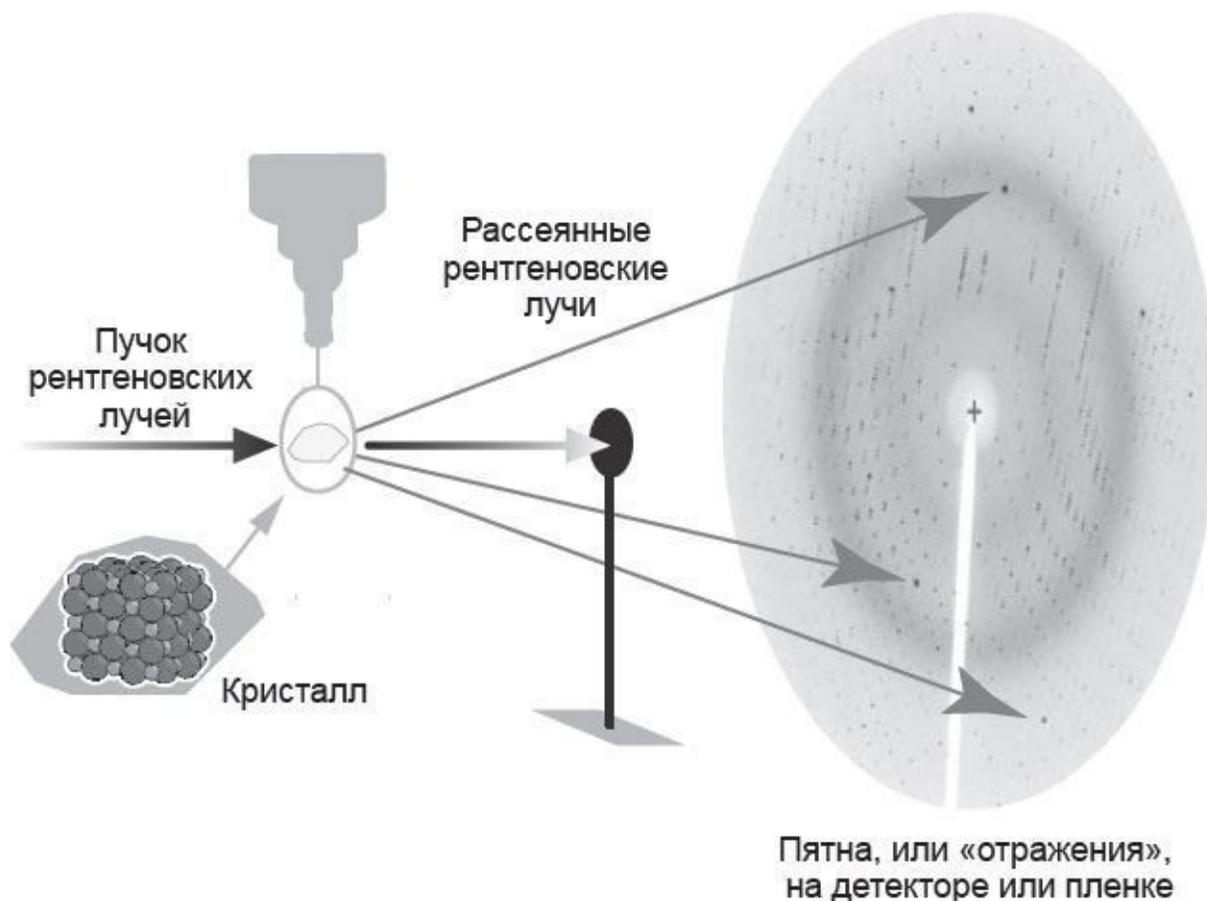
снимках пятна.

Фон Лауэ быстро догадался, что происходит: кристалл, с которым они работали, имел правильную

трехмерную структуру, состоящую из молекул, – пирамидку из идеальных шариков. При попадании

рентгеновских лучей на кристалл каждый атом должен был равномерно рассеивать волны во всех

направлениях. То же самое происходит, когда мы бросаем камешек в воду. Результирующая волна, раскатывающаяся в любом направлении, должна была быть суммой волн, рассеянных каждым атомом, по которому попали рентгеновские лучи.



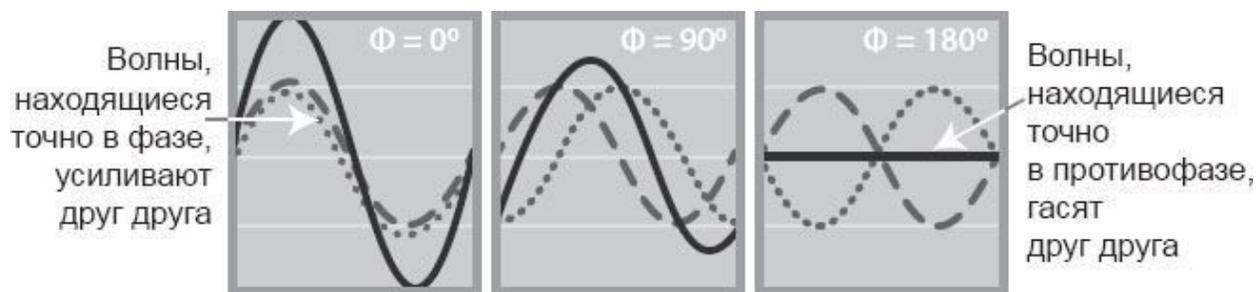


Рис. 3.1. Рентгеновские лучи попадают на кристалл, в результате получаются дифракционные пятна

Суммарная сила волны, возникшей из двух волн, зависит от способа их соединения в условиях

расположения относительно друг друга. Если пики и впадины у них совпадают, то говорят, что они

объединились по фазе, и тогда общая волна будет вдвое сильнее ее слагаемых. Если гребни одной волны

накладываются на подошвы другой, то эти волны в противофазе и полностью гасят друг друга. Прочие

комбинации дают некий промежуточный результат.

Фон Лауэ понял, что в зависимости от положения атома рассеивающиеся от него волны проходят разное

расстояние. Они запаздывают или обгоняют друг друга, поэтому оказываются в разных фазах и более

или менее сильно друг друга гасят. Но в определенных направлениях расстояние между волнами

сопоставимо с их длинами, а минимумы и максимумы волн совпадают, и они остаются в фазе, усиливая

друг друга, – тогда появляются пятна на снимках.

Рис. 3.2. Сложение волн зависит от их взаимоотношения

Этот эксперимент показал, что рентгеновские лучи определенно можно считать волнами. Тогда же были

получены первые прямые доказательства того, что кристалл – это структура из правильно

упорядоченных атомов. На основе предположений о расстоянии между атомами удалось

приблизительно вычислить длину волн рентгеновских лучей – они более чем в тысячу раз короче волн

видимого света. Два года спустя, в 1914 году, фон Лауэ был удостоен Нобелевской премии по физике.

Он также пытался в точности определить, как именно расположены в кристалле атомы серы и цинка. Но

в данном случае его анализ оказался ошибочным. Лоуренс Брэгг, молодой аспирант из Кембриджа, заинтересовался результатами фон Лауэ и, покорпев над ними, нашел элегантный способ трактовки

данной проблемы, который помог логически вывести верную структуру кристалла. Брэгг догадался, что

атомы в кристалле могут образовывать разнонаправленные совокупности плоскостей, расстояния между

которыми могут различаться. То есть рентгеновские лучи, рассеивающиеся от атомов, отражаются от

плоскости. Для любого множества плоскостей дополнительное расстояние, проходимое отраженными от

смежных плоскостей рентгеновскими лучами, будет под определенным углом равно целой длине волны.

Если волны распространятся от каждой группы плоскостей под таким углом, то останутся в фазе и

будут усиливать друг друга, образуя дифракционное пятно.

Отношение, описывающее расстояние между плоскостями и угол между ними, было названо законом

Брэгга. В любой точке может находиться несколько плоскостей, удовлетворяющих условию Брэгга, и

каждая из них может давать дифракционное пятно, будучи расположенной под нужным углом к

входящему рентгеновскому лучу. Также, когда вы поворачиваете кристалл, все новые плоскости будут

удовлетворять условию Брэгга и давать новые дифракционные пятна. Полностью повернув кристалл

вокруг луча, можно измерить все возможные дифракционные пятна от этого кристалла. Применяя свой

анализ, Брэгг смог верно вывести расположение атомов в кристалле фон Лауэ. Он написал сообщение о

своем анализе в Кембриджское философское общество в ноябре 1912 года, но поскольку был всего лишь

аспирантом, его профессор Дж. Дж. Томсон, открывший электрон, должен был официально передать

статью, которую написал Брэгг, в журнал общества.

Можно считать, что атомы в кристалле образуют разнонаправленные плоскости, и расстояния между

этими плоскостями различаются

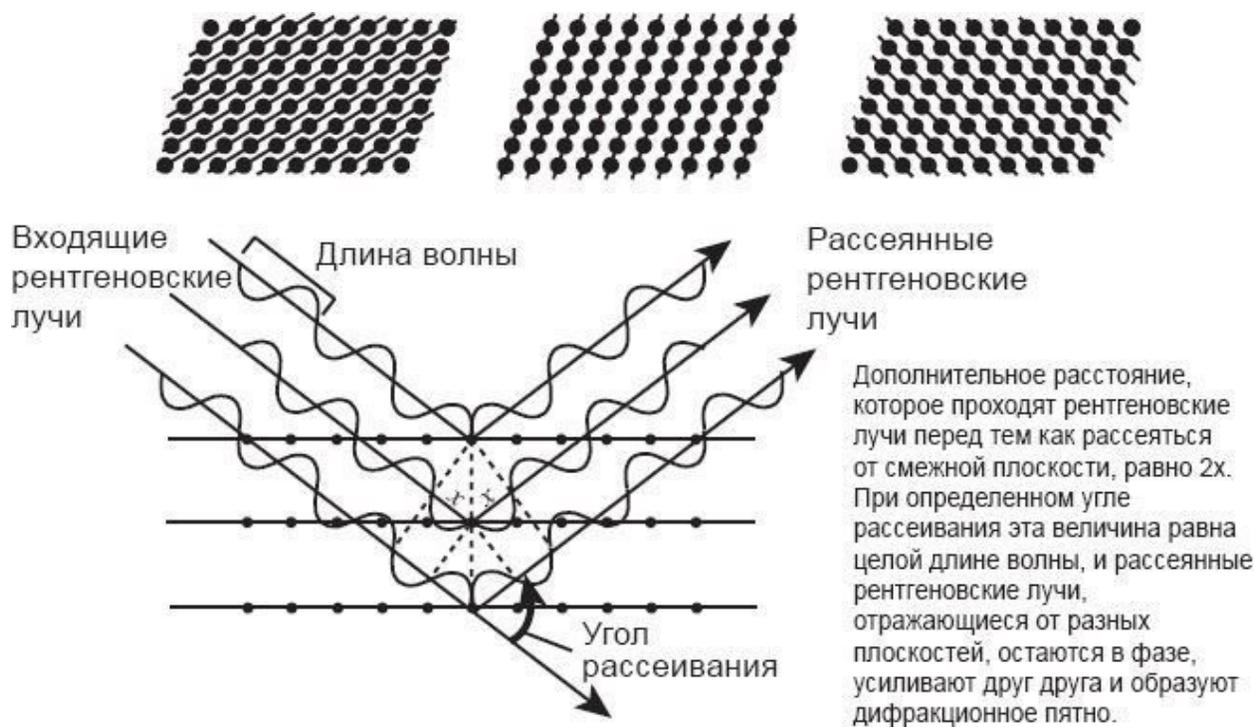


Рис. 3.3. Плоскости кристалла; как они отражают рентгеновские лучи под разными углами

Затем Брэгг воспользовался своей теорией, проанализировав одну из простейших в природе молекулу

поваренной соли. К тому времени химики уже определили, что она состоит из тесно связанных двух

атомов (натрия и хлора). Когда Брэгг изучил дифракционные пятна на рентгеновской пленке после

облучения трехмерных кристаллов соли, оказалось, что вместо молекул они содержат ионы натрия и

хлора, расположенные в шахматном порядке. При этом в каждом ионе натрия не хватает одного

электрона, а в ионе хлора есть лишний электрон, и эти ионы имеют противоположные заряды. Это

означало, что они удерживаются в кристалле под действием электрических

сил.

В те времена многие химики не принимали заявления молодого аспиранта-физика о том, что даже такое

простое вещество, как поваренная соль, устроено совершенно иначе, нежели они полагали. Один из них, Генри Армстронг, профессор химии из Имперского колледжа в Лондоне, злобно поддел Брэгга в письме, адресованном журналу *Nature* и озаглавленном «Бедная поваренная соль»[8]. Он написал, что

предложенная Брэггом структура хлорида натрия «более чем вопиюща с точки зрения здравого смысла», и присовокупил обвинение, пожалуй, убийственное для англичанина: «Это абсурд в n -ной степени, а не

химический крикет»[9]. Однако правота Брэгга не просто подтвердилась; он также определил своим

методом и строение многих других простых молекул. Впервые молекулы удалось «увидеть». Способ

определения трехмерной структуры атомов в молекуле с помощью кристаллизации и анализа

дифракционных пятен получил название рентгеновской кристаллографии.

Отец Брэгга-младшего, Уильям Брэгг (их обоих звали Уильям, поэтому сын пользовался вторым именем

– Лоуренс), был профессором физики и разработал ряд приборов, позволявших с большой точностью

измерять рентгеновские дифракционные пятна. После того как Брэгг-младший разработал свою теорию, они с отцом поставили несколько экспериментов. Пока Лоуренс оставался в Кембридже, его отец

путешествовал, выступая с лекциями о той работе, которую выполнили «он со своим мальчиком».

Какое-то время Брэгг-младший волновался, что, поскольку он просто

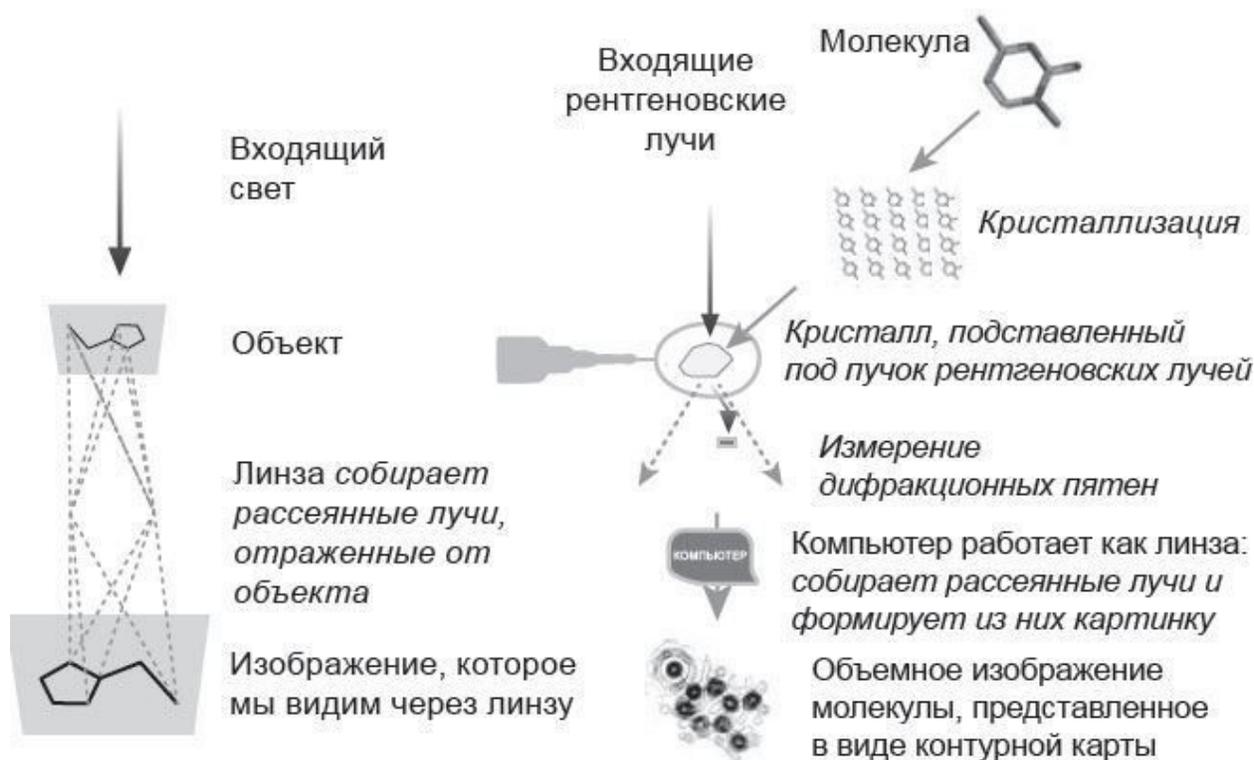
аспирант, знаменитый отец

присвоит себе всю славу за его работы, между ними явно существовала некоторая напряженность.

Оказалось, что Нобелевский комитет был об этом хорошо осведомлен. В 1915 году оба Брэгга были

удостоены премии по физике. Лоуренс, которому тогда было двадцать пять, остается самым молодым

нобелевским лауреатом. Он не смог отправиться в Стокгольм, так как Первая мировая война была в



разгаре и его брат Роберт был убит в бою всего за несколько недель до того, как пришло известие о

премии. Поэтому Брэгг прочитал свою нобелевскую лекцию только в 1922 году.

В простых молекулах всего несколько атомов, поэтому можно было

выдвигать различные гипотезы об

их структуре и проверять, совпадают ли дифракционные пятна с результатами экспериментов. Но

подобное угадывание осложнялось при изучении более крупных молекул. Требовался иной подход.

Чтобы понять, как вычисляется карта молекулы, представьте, как получается увеличенное изображение, которое мы видим через линзу. Лучи света рассеиваются от всех граней объекта. Линза собирает

рассеянные волны, отраженные от каждой точки объекта, и строит точки изображения. В данном случае

важно, что рассеянные лучи существуют независимо от присутствия линзы; линза просто фокусирует их

и дает изображение. Мы уже говорили о том, что длина световой волны почти в тысячу раз больше, чем

требуется для рассмотрения атомов в молекуле. С другой стороны, длина волны у рентгеновских лучей

как раз та, что надо. Нельзя ли рассматривать вещество через обычную линзу в рентгеновских лучах и

видеть молекулы напрямую, а не возиться с кристаллами и пятнами?

Рис. 3.4. Сравнение двух способов получения карты: при помощи линзы и рентгеновской

кристаллографии

Однако достаточно хорошей линзы, которая позволяла бы делать изображения молекул в рентгеновском

диапазоне, не существует. Но даже если бы она была, есть другая проблема: чтобы рассмотреть

отдельно взятую молекулу в хорошей детализации, пришлось бы обдать ее такой дозой рентгеновского

излучения, которое ее разрушит. В кристалле дифракционные пятна возникают в результате наложения

рассеянных рентгеновских лучей, отраженных от миллионов молекул, сигнал от которых усиливается, позволяя обойтись гораздо меньшей дозой рентгеновского излучения, – тем кристаллы и хороши.

Ученые придумали хитрые математические способы моделирования линзы и собрали в одно

изображение волны, отраженные от разных частей объекта. (Для подкованных в математике поясню: это

делается при помощи преобразования Фурье, применяемого к рассеянным лучам.) Но выяснилось, что

не так просто взять с рентгеновского снимка измеренные пятна и скомбинировать их на компьютере в

цельную карту. Линза фиксирует попадание каждой конкретной части волны. Когда мы вычисляем

интенсивность дифракционного пятна, полученного при облучении кристалла, мы фактически измеряем

амплитуду электромагнитной волны, то есть высоту ее гребня относительно средней позиции. Такое

измерение ничего не сообщает нам о ее фазе и не позволяет сравнить волны, соответствующие всем

пятнам, в то время как изображение гораздо более зависит от фазы, нежели от амплитуды отраженной

волны.

Кристаллограф Артур Линдо Паттерсон придумал, как, не зная фаз, по

измеренным значениям

интенсивности пятен вычислить функцию, показывающую самые заметные (тяжелые) атомы в

структуре, которые из-за большого количества электронов сильнее рассеивают лучи. Затем вычислить

фазы, которые волны получили при отражении от этих атомов, и сопоставить их с известными

амплитудами. Некоторые атомы проявятся как менее четкие «призрачные» детали в изображении всей

структуры. Добавив эти атомы в исходную структуру и сделав повторные вычисления, вы увидите на

следующей итерации еще больше «призрачных» атомов. Таким образом можно шаг за шагом полностью

воссоздать структуру молекулы.

У вас получится трехмерная карта молекулы, или карта электронной плотности, в которой

рентгеновские лучи рассеиваются преимущественно от электронов в атомах. Такая карта демонстрирует, насколько высока плотность электронов в любой заданной точке.

Поскольку большинство электронов складывается в плотную оболочку вокруг ядра, мы можем

определить местонахождение атомов. Карты плотности визуализируются в виде контурных карт

сечений, напоминающих топографические карты, на которых отмечены горные пики: контур тем выше, чем больше плотность электронов.

Ученые стали пользоваться методом Паттерсона, чтобы определять структуры все более сложных

молекул. Одной из тех, кому удалось выжать из этого метода максимум, была Дороти Ходжкин, в

девичестве Кроуфут. Она была одной из первых женщин, получивших красный диплом Соммервилл-

Колледжа Оксфордского университета, а затем приступила к работе над кандидатской диссертацией под

руководством Джона Десмонда Бернала в Кембридже.

Бернал был настоящим энциклопедистом, но отличался непостоянством. Нередко он предлагал

новаторские решения важных задач, но далеко не всегда дожидался, пока они будут проработаны до

конца. Возможно, его просто слишком сильно отвлекали. В годы Второй мировой войны он

консультировал британские власти при выборе места высадки в Нормандии. Он был ярким коммунистом

и продолжал поддерживать советское правительство даже после того, как стало известно о сталинских

репрессиях. Не менее пылко он относился и к женщинам, часто совмещая сразу несколько амурных

историй. Многие из влюбленных в него – в том числе и Ходжкин – чувствовали, что Бернал искренне за

ними ухаживает, помогает им в выстраивании карьеры, сохраняя с прежними пассиями самые хорошие

отношения. Когда Бернал неизлечимо заболел, несколько этих женщин по очереди присматривали за

ним.

Вероятно, по этим причинам некоторые из его учеников внесли гораздо более значительный вклад в

науку и стали более знамениты, чем он. Ходжкин была одной из самых блистательных учениц. Защитив

диссертацию, она вернулась в Оксфорд, но в академических кругах тогда совсем не жаловали женщин, поэтому она не смогла получить в этом университете достойный академический пост. К счастью, в ее

альма-матер, Соммервилл-Колледже, ей выделили стипендию, к которой она добавила ряд временных

исследовательских грантов. Она получила рабочий кабинет на чердаке над университетским Музеем

естественной истории. Чтобы ставить там опыты, ей часто приходилось на свой страх и риск заносить

наверх свои драгоценные кристаллы – в одной руке она сжимала их, а сама тем временем карабкалась

по лестнице. Сохраняя бодрость духа при такой сложности и неопределенности в работе, она

исключительно разумно подбирала себе материал для исследований, изучая самые важные молекулы – в

частности пенициллин и витамин В12. В молекуле последнего насчитывалось несколько сотен атомов, и

попытка определить ее структуру считалась задачей для настоящего виртуоза. Как-то раз Бернал сказал

Ходжкин, что ей суждена Нобелевская премия. Она спросила, могут ли ее однажды принять в члены

Королевского научного общества, и он якобы ответил: «А вот это будет гораздо сложнее!» На момент

описываемых событий Королевское научное общество существовало уже более трехсот лет, и за весь

этот срок в него не приняли ни одной женщины. Работа Ходжкин была слишком важна, чтобы ее

игнорировать. Ее приняли в члены общества в 1947 году, всего через два года после того, как в состав

организации попали первые дамы: кристаллограф Кэтлин Лонсдейл и биохимик Марджори Стивенсон.

В 1964 году Ходжкин отправилась за Нобелевской премией, присужденной ей за ее исследования, и в

одной из газет вышла статья: «Нобелевская премия для оксфордской жены», начинавшаяся словами:

«Домохозяйка и мать троих детей вчера получила Нобелевскую премию по химии». Очевидно, некоторым журналистам ее традиционно женские достижения казались самыми важными сведениями о

ней.

Рентгеновская кристаллография имела шумный успех, но поначалу оставалось неясно, годится ли

вообще этот метод для изучения белковых (и других подобных) молекул. В середине 1930-х, когда

Бернал и Ходжкин только начинали исследовать кристаллы белка в рентгеновских лучах, они

практически не увидели пятен. Бернал понял, что в белковых кристаллах слишком много воды и при

высушивании они утрачивают свою изначальную правильную структуру. Когда они с Ходжкин

попробовали ставить эксперименты над гидратированными кристаллами,

сразу проявился красивый

дифракционный узор. Так было впервые доказано, что у белков может быть строго определенная

структура и что это не просто случайные цепочки аминокислот.

Но в молекулах белков – тысячи, а не сотни атомов, поэтому те способы, которыми Ходжкин разгадала

структуру В12, здесь не годились. К счастью, за эту сложнейшую задачу взялся Макс Перуц, иммигрант

из Австрии. Он покинул родину всего за несколько лет до нацистского аншлюса. Как и Ходжкин, он

отправился в Кембридж, чтобы работать с Берналом, которого в те времена уже называли Премудрым.

Перуц поступил в лабораторию Бернала почти сразу после того, как оттуда ушла Ходжкин, и принялся

исследовать гемоглобин, крупный белок из кровяных телец, состоящий из четырех отдельных цепочек, в

каждой из которых есть атом железа, доставляющий кислород из легких в ткани. Гемоглобин примерно

в пятьдесят раз больше любой молекулы, которую к тому времени удалось картировать методом

кристаллографии, и коллеги считали, что Перуц просто сошел с ума. Сам Перуц даже не представлял, как решить эту задачу. Он гордо демонстрировал коллегам красивые дифракционные снимки своих

кристаллов, но, когда его спрашивали, а что же эти снимки значат, он быстро менял тему. Однако Брэгг, в 1938 году получивший в Кембридже титул Кавендишского профессора и пользовавшийся большим

влиянием, с энтузиазмом отнесся к его целям и годами его поддерживал.

Наконец, спустя почти двадцать лет, в 1953 году, Перуц совершил прорыв. Попробовав добавлять в свои

кристаллы тяжелый атом, например ртуть, он увидел, что интенсивность пятен меняется. Тяжелые

атомы связывались с молекулой всего в нескольких точках, и, измеряя возникающие в пятнах отличия, можно было определить, где именно атомы расположены. Это удавалось сделать при помощи

вычислений по Паттерсону, которыми уже занималась Ходжкин, но на этот раз сравнивалась

интенсивность пятен для кристаллов, в которых есть или отсутствуют тяжелые атомы. Расчеты

позволили определить не только положение тяжелых атомов, но и вычислить трехмерное изображение

молекулы. Воспользовавшись именно этим методом, в течение следующих шести лет Перуц и его

бывший студент Джон Кендрю разгадали структуру гемоглобина и более мелкого родственного ему

белка, также переносящего кислород, – миоглобина.

К 1960 году, спустя полвека после определения структуры поваренной соли, удалось

продемонстрировать объемную картинку белка, в молекуле которого – тысячи атомов. Началась эпоха

структурной биологии.

Перуц был научным руководителем Крика, когда тот готовился к защите кандидатской, а Кендрю, как

минимум официально, считался консультантом Уотсона, когда тот был постдоком. Пожалуй, далеко не

случайно именно в 1962 году Перуц и Кендрю совместно получили Нобелевскую премию по физике с

формулировкой «за исследования структуры глобулярных белков», а Уотсон и Крик (совместно с

Морисом Уилкинсом) в тот же год были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за

исследования ДНК. Именно в тот год Перуц со своим отделом переехал из переоборудованного

велосипедного гаража близ Кавендишской лаборатории в центре города, где его с коллегами много лет

терпели «настоящие» физики, в помещения в новом четырехэтажном здании на южной окраине

Кембриджа. Так появилась Кембриджская лаборатория молекулярной биологии – LMB. Лаборатория, в

которой с первого же года трудились четверо нобелевских лауреатов, начала партию с тузов.

Глава 4

Первые кристаллы

В результате самоотверженных усилий Макса Перуца и Джона Кендрю удалось впервые увидеть, как

тысячи атомов в молекуле белка сочетаются в филигранные структуры. Перуц и Кендрю даже смогли

рассмотреть атомы железа, связывающиеся с кислородом в гемоглобине и миоглобине.

Кристаллы – это правильные трехмерные структуры, состоящие из идентичных молекул. Здесь бывает

две крайности. Составить кристалл из одноатомных молекул – все равно что сделать правильную

фигуру из бильярдных шариков. Это довольно просто. Но если молекулы неправильной формы и

состоят из тысяч атомов, то одинаково соориентировать их для получения фигуры не так-то просто.

Небольшой сдвиг – и регулярность будет нарушена. На самом деле проблема еще сложнее, поскольку

структура крупных молекул (например белковых) не жестко фиксированная. В растворах их части могут

смещаться относительно друг друга. Поэтому остается лишь удивляться, как белки вообще

кристаллизуются. Даже сегодня никто не в силах спрогнозировать результат кристаллизации какого-

либо белка. Учитывая всю неопределенность этого процесса, было совершенно непонятно, как получить

кристаллы из такой структуры, как рибосома, где атомов не тысячи, а сотни тысяч.

Изначально мы не знали, должны ли рибосомы одинакового происхождения иметь одинаковую

структуру или хотя бы состоять из одного и того же набора белков. Если нет, то формирование

кристалла из них было бы маловероятно. Первые признаки того, что рибосомы могут иметь правильную

структуру, появились спустя десять лет после их открытия, когда Брек Байерс решил проверить, что

произойдет с клетками куриного эмбриона при охлаждении. Его

интересовали совсем не рибосомы, а

длинные внутриклеточные волокна, так называемые микротрубочки, участвующие во множестве

процессов, например в делении клеток. Занимаясь этими исследованиями в 1966 году, он заметил, что

рибосомы в охлажденных клетках складываются в листы правильной формы. Толщина одного листа

составляла одну рибосому, то есть это были двумерные кристаллы, а не трехмерные. Макс Перуц

пригласил Байерса в LMB, чтобы поработать над его двумерными кристаллами. Байерс побывал там

дважды – в 1960-х и 1970-х, но интересных результатов не получил.

Тем временем молодые ученые из LBM, Найджел Анвин и Ричард Хендерсон, разработали иной способ

выяснить структуру биомолекулы. Анвин был долговязым парнем с прической «битловский горшок», а

коренастый Хендерсон в шортах и сандалиях выглядел как подросток. Оба были энергичны и всерьез

настроены оставить след в науке. Они работали над выяснением структуры белка бактериородопсина, расположенного в мембране галобактерий и позволяющего извлекать энергию из света. На тот момент

не существовало надежного способа получать трехмерные кристаллы из мембранных белков: они

расположены в жировой оболочке липидных мембран, окутывающих клетки, и, следовательно, нерастворимы в воде. Анвин и Хендерсон решили рассмотреть плоские кристаллы через электронный

микроскоп.

Длина волны у электронов меньше, чем у рентгеновских лучей. С помощью электронов уже было

открыто атомное строение различных веществ, в частности металлов и минералов. Но для рассмотрения

биомолекул с их низкой контрастностью, которая при рассеивании частиц не позволяет четко видеть

структуру на фоне окружающей воды и липидных мембран, требовалось заведомо разрушительное

количество электронов. Тогда Анвин и Хендерсон разработали новый метод определения структуры

молекул плоского кристалла, применяя электронный микроскоп с малыми дозами электронов.

В 1972 году Анвину попала статья о том, что рибосомы ооцитов (клеток, из которых развиваются

яйца) одного вида ящериц складываются в правильные плоские решетки вроде тех, что наблюдал

Байерс. Анвин написал автору этой статьи Карлосу Таддеи, заинтересовавшись этими кристаллами, но

ответа не получил даже после неоднократных попыток. Затем, набравшись не иначе как суровой

решимости, он проделал на поезде путь от Кембриджа до Неаполя, добрался до лаборатории Таддеи и

постучал ему в дверь. В конце концов Таддеи на некоторое время прибыл в LBM, чтобы поработать с

Анвином. Вдобавок к своему странному нежеланию отвечать на письма, Таддеи и в других отношениях

проявил себя эксцентричным и асоциальным. Он запомнился в LBM тем,

что любил подымить трубкой

у себя в лаборатории, из-за чего то и дело срабатывала пожарная сигнализация.

Анвин посвятил изучению этих кристаллов пару лет, и, хотя кое-какие данные ему удалось добыть, стало понятно, что кристаллы из ящеричьих ооцитов недостаточно хороши для определения детальной

атомной структуры. Поэтому Анвин в конце концов забросил эту задачу и переключился на другие

исследования. Они с Хендерсоном выполнили основополагающие работы по строению мембранных

белков. Ящерицы Анвина, которых тот держал на цокольном этаже, разбежались и размножились, и

даже годы спустя их можно было повстречать неподалеку от здания.

Однако эти тупиковые находки все равно были очень важны, потому что позволили доказать

осуществимость кристаллизации рибосом и наличие в них определенной структуры. Оставался вопрос: могут ли рибосомы сложиться в трехмерный кристалл? К середине 1970-х удалось кристаллизовать

многие белковые молекулы крупнее гемоглобина, в том числе большие белковые агрегаты и целые

вирусы. Хотя рибосомные субъединицы вдесятеро крупнее самой большой кристаллизованной

молекулы, было вполне небезосновательно попытаться «уговорить» их сформироваться таким же

образом.

Одним из тех, кто думал именно так, был Хайнц-Гюнтер Виттманн. Вместе с женой Бригиттой

Виттманн-Либольд он исследовал генетический код на материале вируса табачной мозаики, гены

которого хранятся в единственной молекуле РНК, а не ДНК. В 1966 году Виттманн стал директором

нового Института молекулярной генетики имени Макса Планка в Берлине. При указании адреса на

бумагах из отдела, которым он руководил, обычно ставилась его фамилия (в настоящее время

руководители отделов из Института Макса Планка редко присваивают отделу собственную фамилию, предпочитая указывать область исследований).

Не боясь увольнения, Виттманн мог запускать долгосрочные проекты. С немецкой педантичностью он

организовал свой отдел под изучение всех возможных аспектов рибосом. Некоторые из поставленных

задач на тот момент были важны, но умопомрачительно трудозатратны – например, очистка рибосомных

белков и тщательное секвенирование каждого из них. Метод секвенирования ДНК, изобретенный

Фредериком Сенгером в 1977 году, существенно ускорил процесс, направив его на ген белка, а не на

весь белок. Но Виттманн был достаточно умен, чтобы понимать: суть работы рибосом именно в их

структуре.

Через пару лет после того как Виттманн взялся за руководство отделом, в мире кристаллографии

появился интересный персонаж, тоже немец – Хаско Парадис. Педиатр по

образованию, он взялся за

работу над кристаллизацией молекул. Казалось, не найдется такой молекулы, которая ему неподвластна.

Он первым получил кристаллическую тРНК, а также множество крупных белковых комплексов.

Единственная проблема заключалась в том, что тщательной проверки его работа не выдержала. Когда

Дэвид Блоу, один из основоположников кристаллографии ферментов, рассмотрел рентгеновские

дифракционные снимки так называемых кристаллов РНК, показанных Парадисом на лекции в

лондонском Кингс-Колледже, он сразу распознал, что на самом деле это молекула химотрипсина –

белка, который он сам кристаллизовал уже много лет назад. После конфликта Парадису пришлось

покинуть Кингс-Колледж.



Учитывая его успехи в кристаллизации столь многих важных белков, Парадису предложили работу в

отделе Виттманна, который наверняка был в курсе обстоятельств отъезда

Парадиса из Лондона.

Проработав у Виттманна до 1974 года, он опубликовал статью о кристаллизации рибосом и после этого

получил профессорскую кафедру в Свободном Университете Берлина. Несколько лет спустя, в 1983

году, Уэйн Хендриксон и несколько других ведущих кристаллографов изложили журналу *Nature* свои

убеждения, что основные элементы исследований Парадиса представляют собой «заведомо неверную

интерпретацию» и «должны быть отброшены»[10]. Хотя Парадис и ответил на это письмо, защищая свою

работу, вскоре он был вынужден оставить берлинский пост по причинам (он это подчеркивал) совершенно другого характера и исчез из мира структурной биологии.

Зачастую достаточно всего лишь сказать о чем-то «это возможно», чтобы сломать колоссальный

психологический барьер и мотивировать людей что-то попробовать. Пусть даже результаты Парадиса о

синтезе кристаллической тРНК были в основном опровергнуты, Брайан Кларк, также работавший над

данной проблемой в то время, рассказывал, что его подстегнули именно заявления Парадиса, а

некоторые его выводы даже пригодились ему при синтезе настоящих кристаллов тРНК. А Виттманн, не

обращавший внимания на провалы Парадиса (или не веривший, что это провалы), продолжал искать

сотрудника, который попытался бы кристаллизовать рибосому.

Одним из таких сотрудников стал Боб Флеттерик, канадский кристаллограф, успешно работавший в

Университете провинции Альберта в Эдмонтоне. Он был влюблен в девушку-немку, с которой решил

провести пару лет в Германии. В начале 1978 года он связался с Виттманном и спросил, может ли

поработать в его институте над кристаллизацией рибосом. Виттманн согласился, и по его рекомендации

несколько месяцев спустя Флеттерик у присудили стипендию Александра Гумбольдта – жалование, превышающее доход от преподавательской должности в Канаде. Однако союз Флеттерика и Виттманна

так и не состоялся, поскольку девушка Флеттерика вдруг изменила планы, и его больше ничто не влекло

в Германию. К тому времени ему поступило множество предложений о преподавательской работе в

США, и остаток карьеры он провел штатным сотрудником Калифорнийского университета в Сан-

Франциско.

Возможно, потерпев неудачу и с Парадисом, и с Флеттериком, Виттманн упал духом, но ему повезло, и к

нему обратилась Ада Йонат, которая обладала идеальным для проекта сочетанием амбиций и упорства.

На тот момент Йонат была штатным преподавателем в израильском Институте Вейцмана. После

знакомства с Виттманном на конференции она предложила ему сотрудничество. К счастью, у Виттманна

как раз была неиспользованная стипендия Гумбольдта, и он быстро

договорился, чтобы вместо

Флеттерика ее получила Йонат.

Рис. 4.1. Хайнц-Гюнтер Виттманн (публикуется с разрешения Бригитты Виттманн-Либольд) и Ада

Йонат (публикуется с разрешения Уильяма Дуа)

Путь Йонат в Берлин был непрост, ей пришлось преодолеть ряд мучительных преград. Она выросла в

Иерусалиме в небогатой ортодоксальной семье, находящейся в бедственном положении из-за смерти

отца в возрасте сорока двух лет. Родители всячески мотивировали Аду учиться, но обстоятельства

вынудили девушку помогать кормить семью. Было понятно, что она далеко пойдет, поскольку ей

удалось окончить Еврейский университет в Иерусалиме и защитить кандидатскую диссертацию в

Институте Вейцмана. Окончив постдокторантуру в США, она вернулась в Институт Вейцмана, чтобы

преподавать.

Работу, связанную с исследованием рибосом, Йонат начала с попытки кристаллизовать один белковый

фактор, помогающий рибосоме начать сборку с нужной точки мРНК, но, работая год, почти не получила

результата. Кроме того, ей пришлось пережить простой в несколько месяцев после несчастного случая –

велосипедной аварии. В тот период, как она рассказала в интервью Элизабет Пенниси для журнала

Science в 1999 году, она осознала, что в лаборатории Виттманна приготавливают множество очищенных

рибосом от самых разных организмов, и попросила его разрешения попробовать кристаллизовать их.

Опыт работы Йонат в кристаллографии сводился к исследованию пары небольших белков; кроме того, у

нее еще не было публикаций, посвященных рибосомам. Однако после двух осечек с Парадисом и

Флеттериком Виттманн, пожалуй, был только рад, что кто-то по доброй воле хочет взяться за столь

нетривиальный проект. В той же статье под авторством Пенниси Йонат вспоминала: «Он сказал, что это

мечта его жизни, и обеспечил меня всем необходимым»[11].

Прорывы в биологии зачастую происходят благодаря тому, что ученый правильно подобрал подопытное

животное. Например, изучить передачу нервных импульсов удалось на гигантских аксонах кальмаров –

их волокна настолько толстые, что в них можно вставить электрод. Первые генетики работали с

дрозофилами, так как эти плодовые мушки очень быстро размножаются, и у них можно отслеживать

множество визуальных маркеров, например цвет глазок, чтобы логически вывести, как наследуются

различные признаки. В мире бактерий стандартным организмом для всевозможных биохимических и

генетических исследований является кишечная палочка (*Escherichia coli*, *E. Coli*), так как ее легко

выращивать: численность удваивается каждые двадцать минут. Латинское название бактерии указывает

как на ее первооткрывателя, Теодора Эшериха, так и на то, что она обитает в прямой кишке. Она

известна широкой публике в основном из-за тяжелых вспышек дизентерии, которую могут вызывать

некоторые ее вирулентные штаммы. Неудивительно, что именно кишечная палочка стала основным

биоматериалом для получения очищенных рибосом и их изучения, а в лаборатории Виттманна она

имелась в избытке. Первые попытки кристаллизовать ее рибосомы позволили синтезировать лишь

микрористаллы, настолько мелкие, что пользы в них было не больше, чем в плоских кристаллах, исследуемых под электронным микроскопом. Требовался новый организм, и, к счастью, коллега

Виттманна Фолькер Эрдманн нашел его.

В пятнадцатилетнем возрасте Эрдманн эмигрировал из Германии в США, где окончил старшие классы и

колледж в Нью-Гэмпшире. Ему было любопытно вернуться на историческую родину, поэтому в

аспирантуру он отправился в Германию. Защитив кандидатскую диссертацию, Эрдманн стал работать в

лаборатории у Масаясу Номуры в Висконсине. Он знал, что Номуре удалось разобрать и вновь собрать

малую субъединицу рибосомы (30S), поэтому захотел проверить, получится ли проделать то же самое с

большой субъединицей (50S). Названия субъединиц бактериальных

рибосом (30S и 50S) характеризуют, как быстро они выпадают в осадок в пробирке при центрифугировании. Заглавная буква S означает

«единицы Сведберга», названные в честь шведского ученого Теодора Сведберга, исследовавшего

скорость седиментации молекул в ультрацентрифуге. Интересно, что коэффициент седиментации целой

бактериальной рибосомы равен 70S, а не 80S, так как скорость оседания частицы зависит от ее формы (а

также массы).

Изначально Эрдманн попытался пересобрать субъединицы 50S кишечной палочки, так как именно эту

бактерию Номура использовал для изучения 30S субъединиц. Но ему ничего не удалось, и он

переключился на бактерию *Bacillus stearothermophilus*. В ее название заключено слово «жаролюбивый», она обитает в горячих источниках при температуре около 60 °C. Разобрав 50S-субъединицы рибосом

этих бактерий-термофилов, он смог повторить тот же прием, что удался Номуре с малой субъединицей.

После стажировки, в последний раз выбирая между США и Германией, он поступил на работу в отдел

Виттманна в Берлине, где организовал себе лабораторию, прихватив образцы 50S-субъединиц.

Однажды в конце 1970 года Йонат и Виттманн рассказали Эрдманну, что планируют заняться

кристаллизацией рибосом, и спросили, хотел бы он поучаствовать. Эрдманн согласился им помочь, если

они станут работать с рибосомами знакомых ему бактерий. Поскольку

молекулы жароустойчивых

бактерий более стабильны, предполагалось, что их будет проще кристаллизовать. Коллеги решили

встретиться ближайшим воскресным утром. Эрдманн также попросил подойти свою супругу Ханне-

лору, работавшую вместе с ним, поскольку она знала, где в холодильнике лежат старые образцы

большой субъединицы. Йонат приступила к их кристаллизации вместе с Эрдманном и его женой.

Эрдманн вспоминал, как всего через три дня, в среду, Виттманн сообщил ему, что кристаллы получены.

Барендт Теше, оператор электронного микроскопа, подтвердил, что у них действительно есть кристаллы

50S-субъединицы.

Команда старалась доработать первичные мелкие кристаллы. Когда исходный биоматериал Эрдманна

закончился, пришлось выделять большую субъединицу из свежедобытых рибосом, но повторить

результат не получалось. Первые кристаллы субъединиц держали в холодильнике при температуре -80

$^{\circ}\text{C}$ четыре года, и Эрдманн в шутку волновался, что придется снова ждать четыре года, пока из свежих

очищенных рибосом начнут оформляться кристаллы.

Получить готовые объемные кристаллы из молекулы, в которой несколько сотен тысяч атомов, –

большое достижение. Но вместо того, чтобы с помпой объявить об этом,

ученые опубликовали свои

результаты в совсем новом (ныне не действующем) журнале *Biochemistry International*. Виттманн был

его основателем и редактором, поэтому едва ли кто-то прочел статью. Я спросил Эрдманна, почему

Виттманн выбрал этот относительно маргинальный форум для публикации столь важных результатов, а

не обратился в *Nature* или *Science*. Он предположил, что Виттманн немного переживал после эпизода с

Парадисом, поэтому не хотел шумихи, но видел необходимость как минимум зафиксировать серьезное

достижение в печати.

Вдохновившись первым совместным успехом, Виттманн сделал все от него зависевшее, чтобы

обеспечить Йонат долгосрочную поддержку в дальнейшей работе над проектом. Он попытался выбить

для нее такой же руководящий пост, как для себя, но чопорное Общество Макса Планка, явно не

впечатленные регалиями, имевшимися у Йонат на тот момент, ответило отказом. В конце концов он

убедил Общество предоставить ей специализированную лабораторию в Гамбурге, в непосредственной

близости от немецкого синхротрона, чьи мощные рентгеновские лучи могли понадобиться для изучения

кристаллов. Не менее важно, что он предоставил ей обширную поддержку и со стороны собственного

отдела, где организовал получение и сбор характеристик рибосом. За годы сотрудничества они с Йонат

крепко сдружились.

Их успех мотивировал и других подключиться к такой работе. Советское правительство организовало в

городке Пущино крупный научный центр. Там находилось несколько хорошо финансируемых НИИ, во

главе одного из которых стоял блестящий биохимик и специалист по рибосомам Александр Сергеевич

Спирин. Как и Виттманн, он руководил большим научным отделом, где изучались практически все

аспекты рибосом. Он был не столь систематичным, как Виттманн, обладал богатым научным

воображением и был готов публиковать смелые идеи. Кроме того, Спирин показал себя очень

независимым человеком, не прогибавшимся перед начальством. Так, однажды ему предложили

подписать петицию с инициативой исключить из АН СССР Андрея Сахарова – знаменитого физика-

ядерщика, диссидента, создателя советской водородной бомбы. Открытый отказ подписывать такую

петицию мог показаться политически недальновидным поступком со стороны видного члена Академии

наук, к тому же директора крупного НИИ, поэтому Спирин решил ненадолго отправиться в охотничий

поход в леса, прилегающие к Пущино.



Одна из его сотрудниц, Мария Борисовна Гарбер, руководила небольшой группой, пытавшейся

кристаллизовать отдельные белки рибосомы или факторы белков, обеспечивающие различные функции

рибосом. Как и остальные, она работала на материале кишечной палочки.

Гарбер изменила подход к исследованию рибосом в 1978 году, прочитав один японский отчет, в котором

описывалась работа с новой термофильной бактерией, на материале которой удалось кристаллизовать

два важных белка, действовавших в рибосоме. Немного тавтологично названная *Thermus thermophilus*, она была обнаружена Тайро Ошимой в горячих источниках на полуострове Идзу в 1971 году. Лучше

всего она растет при температуре 75 °С.

Гарбер на несколько месяцев съездила в Японию и в декабре 1979 года привезла в СССР несколько

таких бактериальных культур – но, к сожалению, микроорганизмы погибли в дороге. Она попросила

Ошиму прислать ей свежие клетки по почте, и они благополучно прибыли. К концу 1980 года Гарбер с

коллегами успели плодотворно поработать над этими бактериями и получили красивые кристаллы белка

(вернее, белкового фактора), названные фактором элонгации G, помогающего рибосоме двигаться по

mРНК.

Рис. 4.2. Мария Борисовна Гарбер с коллегами в подмосковном Пущино. Справа в верхнем ряду –

Марат Юсупов (публикуется с разрешения Марии Гарбер)

Первый успех с белками *T. thermophilus* вдохновил Гарбер и ее коллег еще поэкспериментировать с этим

организмом. Оказалось достаточно дорого выращивать *T. thermophilus* в СССР, и Гарбер пригласила

других советских ученых, чтобы вместе разобрать бактерию на все белки, какие только могут

пригодиться.

Среди коллег Гарбер был Игорь Николаевич Сердюк, занимавшийся «контактами с зарубежными

партнерами», часто и без проблем выезжавший на Запад даже в разгар холодной войны. Ранее он

применял методы с низкой разрешающей способностью, в общих чертах

описывая форму рибосом, поэтому, естественно, ему было интересно, удастся ли кристаллизовать их при помощи материалов из

лаборатории Гарбер. Он и его студентка Елизавета Карпова очистили рибосомы *T. thermophilus* и

получили очень мелкие кристаллы, подобные первым кристаллам, синтезированным в Берлине. После

этого успеха Гарбер обратилась к Спирину с просьбой поддержать группу и ее попытки кристаллизовать

рибосомы нового штамма.

Он согласился, и к делу подключились еще несколько человек, среди которых следует особо отметить

Марата Юсупова, студента Спирина. Не имея серьезного опыта в кристаллизации, ученые обратились за

помощью к двум сотрудникам Московского института кристаллографии – Владимиру Барынину и

Сергею Траханову. К 1986 году они смогли кристаллизовать малую субъединицу, а также, воспользовавшись приемом, с помощью которого Траханов очищал рибосомы, – целую рибосому.

Теперь, с учетом 50S-кристаллов, полученных силами Йонат и Виттманна, в распоряжении ученых

были и обе субъединицы, и вся рибосома.

Юсупов представил свои результаты в виде плаката, продемонстрированного в июле 1987 года в

Бишенбуре близ Страсбурга во Франции, а месяц спустя эта работа была опубликована в престижном

научном журнале *FEBS Letters*. Через пару месяцев Йонат и Виттманн сообщили, что им также удалось

кристаллизовать малую субъединицу и целые рибосомы на материале того же штамма *T. thermophilus*.

Они опубликовали свои результаты в том же самом никому не известном журнале *Biochemistry International*. На следующий год Йонат написала о том, что удалось улучшить кристаллы малой

субъединицы (30S), и теперь они выглядели как минимум не хуже советских.

Это могло привести к жесткой конкуренции между советской и германской группами, но такого не

произошло. Русские получали гораздо меньше финансирования, чем немцы, и были хуже оснащены, особенно для кристаллографической обработки больших молекул. Пытаясь вывести исследования на

следующий этап, Марат Юсупов и его супруга Гульнара отправились в Страсбург, где собирались

продолжить кристаллографическое исследование рибосом вместе с Жаном-Пьером Эбелем и Дино

Морасом. По причинам, оставшимся неизвестными для Юсупова, Эбель в какой-то момент решил

прекратить сотрудничество. Спирин считал, что Йонат и Виттманн убедили Эбеля, что соперничать с

ними не стоит.

Каковы бы ни были реальные причины, советские наработки по кристаллизации рибосом затухли.

Мария Гарбер вернулась к своим прежним научным интересам: исследованию отдельных рибосомных

белков и факторов. Разочаровавшись в бесплодной работе, некоторые ключевые представители

советской исследовательской группы разъехались по всему миру. Несколько лет спустя, в середине 1990-

х, Юсупов написал Гарри Ноллеру, ведущему биохимику и специалисту по рибосомам из

Калифорнийского университета в городе Санта-Крус, попросив разрешения поработать над структурой

рибосом в его лаборатории, но эту историю лучше оставить на потом. Сергей Траханов вел по сути

кочевую жизнь, успев на протяжении двадцати лет поработать в Японии и США. Он также некоторое

время работал и в лаборатории у Ноллера, после того как оттуда отбыл Юсупов; затем Траханов

вернулся в Европу.

С фактическим закрытием советского проекта Йонат осталась во главе единственной группы, занимавшейся кристаллографией рибосом. К концу 1980-х еще не удалось получить ни одного

настолько хорошего кристалла, чтобы в нем просматривалась атомная структура обеих субъединиц

рибосомы, а тем более – всего объекта целиком. Но они уже вполне годились для того, чтобы примерно

судить о том, как в рибосоме взаимодействуют белки и РНК.

Действительно, структура рибосомы постепенно складывалась в карту из размытых изображений, полученных при помощи электронного микроскопа. Часть актуальной на тот момент работы была

связана с антителами, то есть с белками, которые синтезируются нашей иммунной системой и могут

прикрепляться к строго определенным мишеням. В рамках одного

эксперимента Джим Лейк из

Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе синтезировал антитела, распознававшие начало

новоиспеченного белка. В 1982 году он продемонстрировал, что эти антитела прикрепляются к тыльной

части большой субъединицы, то есть ровно напротив той точки, где новая аминокислота с тРНК

прикрепляется к наращиваемой полипептидной цепи. Напрашивался вывод, что в большой субъединице

должен быть туннель: своеобразные родовые пути, которые предстоит миновать новой белковой

цепочке, прежде чем появиться с другой стороны. В 1986 году Найджел Анвин подтвердил наличие

такого туннеля, проанализировав при помощи электронного микроскопа плоские кристаллы, полученные из ящеричьих рибосом. В следующем году Йонат и Виттманн также сообщили, что в

субъединице есть туннель, опираясь на изученные методом электронной микроскопии плоские срезы

тех рибосомных кристаллов, которые получили сами. Оба этих отчета базировались на изображениях в

низком разрешении, далеких от сегодняшнего представления рибосомы, но ученые уверенно

идентифицировали в качестве туннеля, существование которого было уже доказано Лейком, другие

объекты.

Если не считать этих результатов, прогресс был медленным. Даже спустя десятилетие после того, как

были получены первые трехмерные кристаллы рибосом, оставалось неясным, удастся ли построить на

их основе методом рентгеновской кристаллографии *хоть какие-нибудь* внятные карты. Тем не менее

Ада Йонат цеплялась за эту мечту и стремилась улучшить свои кристаллы.

Глава 5

Мекка кристаллографии

Тем временем в середине 1980-х меня начала выматывать работа в Брукхейвене, где я пытался из

имевшегося материала хоть что-то извлечь известными мне методами. К счастью, через несколько лет

мне составил компанию Стив Уайт, прибывший из Виттманновского отдела в Берлине. Он вырос в

рабочем квартале Ист-Лондона, и шансов куда-то выбиться у него было мало. Однако ум и везение

помогли ему поступить в среднюю школу, куда принимали с одиннадцати лет по результатам

вступительного экзамена.

Потом он получил высшее образование в Бристоле и защитил кандидатскую в Оксфорде. Общительный

и дружелюбный Стив понимал мои неприличные шутки и, как типичный англичанин, любил выпить

пива с друзьями и увлекался всевозможным спортом. Его девушка-индианка прилетела к нему, в

Америку, но вскоре пара рассталась. Количество женщин в Брукхейвене стремилось к нулю, но каким-то

образом Стиву с его английским акцентом, очарованием и душой нараспашку удалось пережить там

целую серию романов.

Будучи в Берлине, Стив вместе с Китом Уилсоном, Кристофом Аппельтом и другими работал над

решением более осуществимых задач, чем исследование субъединицы: выясняли строение отдельных

рибосомных белков. Расшифровали один, затем, после долгого перерыва, – второй, оставалось еще

сорок восемь. Но даже если разгадать их все, получится разве что каталог деталей, но не схема сборки.

Полагаю, они надеялись, что эти структуры сами подскажут, как из них получается рибосома. Прибыв в

Брукхейвен, Стив был полон решимости продолжать начатый проект.

Он оказался подкованным кристаллографом. Я же, в свою очередь, много знал о том, как разбирать

рибосому и очищать ее белки. Стив предложил поработать вместе, и наш тандем просуществовал более

пятнадцати лет.

Я отправился в Йель, чтобы воспользоваться гигантским биореактором и вырастить в нем достаточное

количество тех самых бактерий *Bacillus stearothermophilus*, на материале которых берлинская группа

получила свои первые 50S-кристаллы. Но обнаружив, насколько это кропотливая работа и как мало

очищенного белка получается в результате, я стал искать другой способ.

Так сложились звезды, что я

оказался в нужном месте в нужное время. Мои коллеги Билл Стадиер и Джон Данн пытались заставить

обычную бактерию *E. coli* в больших количествах производить разные белки. Они использовали методы

генной инженерии, сшивая промотор («стартовую площадку» для начала транскрипции) от вируса T7 и

ген, кодирующий нужный им белок. Так бактерия *E. coli* фактически превращалась в фабрику по

производству необходимых исследователям белков. Я взял небольшой творческий отпуск, чтобы прямо

у нас в отделе изучить инструментарий молекулярной биологии, и попросил Стива немного подождать.

На тот момент в моей команде работали всего двое лаборантов – Сью Элен Герчман и Вито Грациано, которым пару лет спустя составила компанию Хелен Киця. Под руководством Билла и Джона мы со Сью

Элен быстро клонировали гены всех белков, которые уже успели кристаллизовать Стив и его

берлинские коллеги. Вскоре после этого мы сделали еще множество белков и просто просияли, когда

генетически измененные или рекомбинантные белки, сделанные в *E. coli*, кристаллизовались так же, как

белки, извлеченные из термофильных бактерий.

В тот период я также работал над гистоном H5 – белком, помогающим сплести хроматин в волокно и

укладывать его в клеточном ядре. В этом белке, который называют линкерным гистоном, есть

«сердцевина», именуемая GH5 (глобулярный домен гистона H5). Я хотел ее кристаллизовать, но опыта

кристаллизации не имел. Стив сказал: «Это очень просто. Давай покажу».

Любой школьник знает, что, если выпарить сахарный или соляной раствор, то получатся кристаллы.

Дело в том, что по мере испарения воды соль или сахар достигают такой концентрации, что становятся

нерастворимы. Но если просушить белок, то получится просто бесформенный комок, так как белковые

молекулы очень крупные и гибкие, и существует очень много вариантов их соединения. Если налить

лимонный сок в молоко, появятся хлопья. Поэтому нужно повышать концентрацию вещества очень

медленно, чтобы белковые молекулы успели расположиться стройными рядами и кристаллизоваться.

Для этого капельку белкового раствора смешивают с осадителем (например спиртом или солью), который делает белок нерастворимым. Затем эта капля переносится на тонкое покровное стекло, которое переворачивается таким образом, что капля висит над ячейкой с раствором. В те времена эту

работу нам приходилось делать вручную, но сегодня роботы аккуратно ставят тысячи опытов с разными

вариантами состава белкового раствора.

Вскоре мы со Стивом получили кристаллы не только GH5, но и белка S5 (префикс и число означают, что

это примерно пятый по величине белок из малой субъединицы).

Получив кристаллы, я не хотел просто сидеть и наблюдать, как Стив разгадывает структуры этих

белков. Хотел сам этому научиться, но боялся. Стив меня приободрил: «Ты подкован в физике, а по

сравнению с физикой эта штука – ерунда!» Так я вдохновился на еще одну авантюру; оставалось понять, как к ней подступиться.

Для начала я отправился в Колд-Спринг-Харбор – лабораторию, расположенную примерно в пятидесяти

километрах к западу от Брукхейвена, которую возглавлял Джеймс Уотсон собственной персоной.

Помимо исследований и симпозиумов там проводились краткие специализированные курсы для ученых, где преподавали эксперты с мировым именем. В 1988 году я прошел двухнедельный курс

кристаллографии, и пригласил одного из моих преподавателей, Ганса Дайзенгофера, на пешую прогулку

к усадьбе Тедди Рузвельта. Ганс обулся в шикарные туфли и на обратном пути натер мозоли. Думаю, через два дня он забыл о боли, поскольку получил свою долю Нобелевской премии за определение

структуры белкового комплекса, преобразующего энергию солнечного света в химическую.

Год спустя в отделе начали задумываться, не предложить ли мне бессрочный контракт. Если бы не

предложили – я бы остался без работы. Несколько моих публикаций, посвященных в основном

рассеиванию нейтронов, только убеждали меня, что этот метод не дает нужной информации о работе

молекул. Все самое интересное разворачивалось в кристаллографии. Едва ли не каждую неделю

выходила новая статья с описанием структуры какой-нибудь важной молекулы, навсегда менявшая

представления о всей дисциплине. Более того, помощь Стива и прослушанный недавно курс разжигали

мой интерес.

Экспертный комитет университета спросил, каковы мои долгосрочные планы. Я собрался с духом и

заявил, что если они предложат мне бессрочный контракт, то я брошу то, чем занимаюсь сейчас, возьму

годовой творческий отпуск и освою кристаллографию. У меня просто гора с плеч свалилась, когда

комитет поддержал эту идею. Через несколько дней Джон Данн вручил мне длинный жезл в

алюминиевой фольге и произнес: «Добро пожаловать в постоянный штат!»

Я быстро выбрал место для отпуска: LMB. Именно там зародилась белковая кристаллография. Более

того, в Кембридже кристаллография стала наукой, и многие американцы проводили там творческий

отпуск с большим удовольствием. Мы с Верой были англофилами, обожали английскую литературу и

культуру, смотрели телецикл «Театр шедевров» и понимали своеобразный юмор «Монти Пайтон».

Директором LMB в те годы был Аарон Клуг, выдающийся деятель структурной биологии. Он руководил

одной из двух групп, выяснивших строение тРНК (другая группа была коллаборацией, во главе которой

стояли Алекс Рич из Массачусетского технологического института (MIT) и Сун-Хо Ким из

Университета Дьюка). Как часто случается в борьбе с высокими ставками, гонка за приоритет в

получении структуры тРНК завершилась ядовито. Круг не только мог похвастаться поддержкой

Розалинд Франклин и сродством с Вуди Алленом, но и считался ведущим исследователем хроматина. Я

набрался смелости и написал ему, что кристаллизовал линкерный гистон, поэтому хотел бы прибыть в

ЛМВ, чтобы узнать его структуру с помощью кристаллографии. Через несколько недель он ответил, что

с радостью выдвинет меня на стипендию Гуггенхайма. Имея такую стипендию и половину жалованья из

Брукхейвена, я всерьез собрался отправиться в Англию на год. Чтобы не разочаровать Аарона, я решил

подготовить фактические данные, изучением которых мог бы заняться в творческом отпуске.

Пройденный в Колд-Спринг-Харбор экспресс-курс мне пригодился, но я не знал в подробностях, как

собирать и обрабатывать данные. Мне на выручку пришел Боб Свит. Он вырос в сельской части штата

Иллинойс, а студенческие годы провел в Калтехе. Защитив кандидатскую в Висконсине, он поступил в

ЛМВ в качестве постдока, а до того успел немного поработать преподавателем в Калифорнийском

университете Лос-Анджелеса. Как и многие выходцы со Среднего Запада, Боб был англофилом, и, пребывая в Кембридже, использовал англизированную лексику, грамматику и фонетику. Несколькими

годами ранее мы с ним почти одновременно прибыли в Брукхейвен и какое-то время были соседями.

Впервые увидев его, я сразу поразился его роскошным усам, как у Пуаро; со временем Боб облысел, и

усы его становились еще роскошнее. Он умел быть язвительным в своем педантичном и фамильярном

стиле, что отбивало у некоторых желание с ним общаться, но мне он казался вдумчивым, теплым и

великодушным человеком. Мы крепко сдружились.

В Брукхейвене Боб запускал кристаллографический аппарат, используя пучок синхротронного

излучения, и объяснил мне, как собирать и обрабатывать информацию о кристаллах методом внедрения

различных комбинаций тяжелых атомов (например, золота или ртути). Отличия в данных, собранных до

и после внедрения, позволяли определить позиции тяжелых атомов и фазы рентгеновских отражений от

них. Зная о фазах и измерив значения интенсивности, можно вычислить структуру молекулы. Но при

внедрении тяжелых атомов качество кристалла портится, если атомы вообще связываются с белками, и

данный процесс получил название «внедри и молись». К счастью, в конце 1980-х показал результаты

новый метод, названный многоволновой аномальной дифракцией, или MAD.

Голландский кристаллограф Йоханнес Бейфут сформулировал принципы MAD в 1949 году. В их основе

лежит способность некоторых атомов поглощать рентгеновские лучи и повторно испускать их, а не

рассеивать, образуя отличия в интенсивности пар дифракционных пятен, которые в симметричном

кристалле должны быть идентичными. Пары асимметричных пятен называются парами Фриделя.

Отличия (аномальные показатели) их интенсивности дают информацию о фазах не хуже тяжелых

атомов. Но аномалии рассеивания от атомов биомолекул, скажем углерода, азота и кислорода, недостаточны для исследований. Эту проблему в 1980 году решил Уэйн Хендриксон из

Исследовательской лаборатории ВМФ. Воспользовавшись аномальным рассеянием от атомов серы, содержащихся в белке, он получил структуру (атомы серы входят в состав цистеина, одной из

аминокислот).

В то время для рентгеновской кристаллографии стали применять синхротроны – ускорители частиц, разгоняющие электроны почти до скорости света. При вращении электроны испускают крайне

интенсивные рентгеновские пучки, которые можно использовать в дифракционных исследованиях. Кейт

Ходжсон и его коллеги из Стэнфорда догадались, что синхротрон, среди прочего, позволяет с точностью

подбирать длину волны рентгеновских лучей, что дает возможность собрать данные на двух длинах

волн, где рассеяние от некоторых специальных атомов будет значительно меняться. На основании

разницы между двумя полученными множествами данных можно определить положения конкретных

атомов и рассчитать фазы их отражений. Более того, можно сделать на одной из длин волн аномальное

рассеяние от определенного атома особенно выраженным.

Уэйн Хендриксон тщательно разработал формальную модель для таких операций, отличную от модели

Ходжсона, и определил структуры нескольких белков. Затем Уэйн предложил блестящую идею: выращивать бактерии, у которых в аминокислоте метионине вместо атома серы присутствует атом

селена – заменить метионин на селенометионин. Аномальное рассеяние у селена более выражено, чем

у серы при типичных длинах волн рентгеновских лучей, причем пиковое значение селена приходится на

длину, очень удобную для измерений в синхротроне, – около 1 ангстрема (или 0,1 нм). Поэтому метод

получился невероятно мощным. Он позволил расшифровать структуру любого белка, где в

значительном количестве присутствует метионин, и сегодня остается основным способом изучения

новых белков.

Бобу было интересно попробовать этот метод на своих приборах в брукгейвском синхротроне. Вито

Грациано синтезировал кристаллы GH5, начиненные селенометионином, и вместе с Бобом мы

тщательно собрали данные с волн, отраженных от атома селена. Стив также помог мне собрать данные

по S5, но традиционным методом с использованием тяжелых атомов, где внедряли в кристаллы

соединение золота. Теперь я располагал подробными данными по двум белкам, но понятия не имел, что

с ними делать. Пришло время отправиться в творческий отпуск.

Мы с семьей полетели в Англию в конце августа 1991 года. После посадки я взял напрокат

вместительный минивэн, куда мы погрузились вчетвером вместе со всем багажом и тремя

велосипедами. Несмотря на то что требовалось привыкать к левостороннему движению после ночного

перелета, я ухитрился доставить нас в Кембридж без происшествий. Когда мы добрались до района

Эддинбрукской больницы, я просто потерялся в извилистом лабиринте улочек и спрашивал у прохожих, как проехать в молекулярно-биологическую лабораторию MRC. К моему великому удивлению, первые

несколько человек, к которым я обратился, понятия не имели, где находится эта всемирно известная

лаборатория! Мне сразу же вспомнилась история из автобиографии Крика «Безумный поиск»[12], где он

рассказывает о таксисте, никогда не слышавшем о Кавендишской лаборатории, которая известна ученым

со всего мира уже более сотни лет. Так я понял, что известность в научных кругах – штука довольно

узкая.



Рис. 5.1. Автор и Стив Уайт смотрят на брукхейвенский синхротрон (публикуется с разрешения Роберта

Свита)

Аарон назначил моим официальным «принимающим» своего давнего коллегу Джона Финча. Финч, как

и Аарон, трудился в лаборатории Розалинд Франклин и вместе с Аароном перебрался в Кембридж, когда

открылся новый корпус LMB. Когда я прибыл, Джон сказал мне, что, к сожалению, прямо сейчас он не

может предложить мне рабочее место. Я достаточно наивно заявил, что мне сойдет и маленький столик

где-нибудь в углу у него в лаборатории. В ответ Джон вежливо улыбнулся, и на следующий день я

убедился, что у него, ученого с мировым именем, есть только небольшой письменный стол и часть

лабораторного стола!

В те времена в LMB так было принято: многие заслуженные ученые не имели своей лаборатории, а

зачастую довольствовались лишь рабочим местом в общем помещении, где оборудование стояло в

проходах и свободного места почти не оставалось. Вполне возможно, именно такая теснота была

залогом успеха LMB, так как сотрудникам было проще общаться друг с другом, делиться идеями и

обсуждать методы.

В первый полный рабочий день я явился к девяти утра, а часа через полтора подошел Джон и спросил

меня, не хотел бы я сходить в столовую за кофе. Я подумал, что еще почти ничего не успел сделать, и

отказал, сказав, что не пью кофе. Джон вновь одарил меня одной из своих загадочных улыбок, а коллега, наблюдавший за этим, сказал: «Он еще наших порядков не выучил». Шли дни, и я понял, что

регулярные перерывы на перекус или кофе позволяли ученым неофициально пообщаться в столовой на

верхнем этаже: впоследствии такие столовые были устроены и во многих других научных зданиях.

Человек способен сохранять максимальную сосредоточенность на работе не более двух часов за раз.

Эти краткие перерывы помогли мне познакомиться со множеством ученых и даже завести близких

друзей.

За год, проведенный в LMB, я осознал, насколько особенное это место: лаборатория полностью

изменила мои взгляды на науку. Неудивительно, что многие ученые со всего мира считают ее образцом

правильного подхода к науке, даже если им не всегда удается убедить собственную организацию

перенять ее пример; замечательным исключением из этого правила является исследовательский кампус

Джанелия при Медицинском институте Говарда Хьюза, который целенаправленно смоделирован по

примеру LMB, а также Лаборатории Белла. Я обнаружил, что, в отличие от абсолютного большинства

ученых, почти никто в LMB не занимался рутинными задачами с той лишь мотивацией, что такая работа

даст материал для публикации. Напротив, они пытались формулировать самые интересные вопросы в

своей исследовательской области, а затем разрабатывать пути к ответу на них. Простой, но характерный

вопрос, который там было принято задавать: «Почему вы этим занимаетесь?» Другой урок заключался в

том, что даже самые знаменитые ученые, такие, как Перуц или Круг, без колебаний были готовы

задавать на лекциях такие вопросы, которые казались тривиальными профессионалам в данной теме.

Так я осознал, что не должен стыдиться своего невежества, и не бывает столь тупых вопросов, которые

не стоит задавать, если тебя по-настоящему интересует ответ.

Третий урок заключался в следующем: своим успехом LMB была в значительной степени обязана тому, что ее сотрудники работали небольшими командами всего по несколько человек. Таким образом, лидеры

групп были сосредоточены на самых интересных вопросах, причем участвовали в деле всей команды

или тщательно следили за ходом актуальных работ. Сегодня существует тенденция у знаменитых

профессоров собирать вокруг себя гигантские группы по двадцать-тридцать человек просто потому, что

могут себе позволить. Для профессора это, возможно, великолепно, но такая среда не слишком

располагает для обучения подопечных, поскольку многим из них в проработку отдаются

малоинтересные проблемы. Исследования подтверждают: чем больше группа, тем меньше ее

продуктивность.

При нашей первой встрече Аарон сказал мне, что, на его взгляд, структура GN5 не столь интересна сама

по себе, и порекомендовал мне поставить несколько опытов, чтобы попытаться привязать ее к

фрагменту ДНК. Не решаясь перечить Клугу, я принялся за проработку его предложения, обосновавшись за одним лабораторным столом с его постдоком Уэсом Сундквистом. Примерно через

месяц я осознал, что на решение этой задачи не хватит творческого отпуска, и сказал Аарону, что не

считаю этот подход полезным, поэтому хочу поработать с данными, которые привез с собой. Он на

удивление быстро согласился и как будто стал меня больше уважать. Уэсу казалось забавным

наблюдать, как брошенный мной эксперимент постепенно выдыхается и зарастает пылью.

Даже если бы Аарон располагал достаточным временем, он бы не мог рассказать мне всю подноготную

о разгадке структуры кристаллов, поскольку с тех пор, как он начал заниматься такими работами, компьютерные программы сильно изменились. К счастью, LMB была и остается одним из самых

дружных коллективов, какие мне доводилось видеть. И молодые ученые, например Пол Маклафлин, и

именитые кристаллографы, такие как Эндрю Лесли и Фил Эванс, с готовностью мне помогли. Очень

скоро я уже рассматривал подробную карту рибосомного белка S5 и выстраивал его атомную модель.

Невозможно преувеличить упоение, с которым собираешь такую структуру. До тех пор, пока к этому не

приступишь, молекула – словно черный ящик. Но словно раздвигается занавес, и молекула предстает во

всей красе, с перегибами и петлями цепочки, свертывающейся в уникальную архитектуру. Наверное, такие чувства могли испытывать первопроходцы, перед которыми открывается незнакомый ландшафт.

Но разгадка структуры GN5 приобрела интересный поворот. До того самого времени практически

любую молекулу, расшифрованную MAD-методом, формализовали на языке научного аппарата, разработанного Уэйном Хендриксоном. Сложная система учета, описывавшая схожие измерения, отдельно выполняемые для разных длин волн, была неудобна и не предусматривала тонких механизмов

обработки ошибок, какие применялись в кристаллографии. Без такой обработки сигнал получался

слишком слабым. В типичном тяжелом атоме около 80 электронов, но обычная изменчивость свойств

селена на разных длинах волн при MAD-эксперименте соответствовала разбежке всего в несколько

электронов. Чудо, что этот метод вообще работал, так как разница при рассеянии в пересчете на

несколько электронов была едва заметна.

Пользуясь выверенными программами Уэйна, я получил, как мне казалось, годную карту GH5 и

принялся выстраивать его структуру. В тот период Фил Эванс вернулся из поездки в Йорк, где работала

его приятельница Элеанор Додсон, полагавшая, что новая программа по разгадке структур с тяжелыми

атомами также может пригодиться и при MAD-эксперименте. Я отнесся к этому скептически, но решил

попробовать. Каково же было мое удивление, когда всего через несколько часов у меня получилась

гораздо более точная карта, при помощи которой мы и расшифровали структуру GH5, а затем

опубликовали результаты. После выхода нашей статьи уже практически никто не пользовался

программами Уэйна.

MAD-метод работал, несмотря на столь слабый сигнал, потому, что ошибки при эксперименте были еще

незначительнее. Важна была не сила сигнала, а погрешность (то, насколько он перекрывает «помехи»).

В данном случае ученые говорят о соотношении «сигнал – шум». При стандартном методе с

использованием тяжелых атомов два кристалла никогда не будут идентичны по форме. Чтобы получить

между ними достаточную разницу, нужно убедиться, что все факторы скомпенсированы и довольно

сложно рассматривать два множества данных в одинаковом масштабе. Другая проблема заключается в

том, что при добавлении тяжелого атома меняется структура всей остальной молекулы, это свойство

называется неизоморфностью. Таким образом, точно сравнить два множества данных невозможно. В

MAD-эксперименте эти проблемы отсутствуют. Данные по двум длинам волн собираются с одного и

того же кристалла, а аномальные отличия между двумя пятнами, связанными по признаку симметрии, измеряются не только на одном и том же кристалле, но и на одинаковой длине волны, зачастую

одновременно. Поэтому соотношение «сигнал – шум» при MAD очень выгодное.

Истинный потенциал аномального рассеяния я осознал не сразу. На тот момент я просто не хотел

выглядеть дураком на фоне Аарона. С другой стороны, в Кембридже я достиг именно того, к чему

стремился, а статьи о двух расшифрованных мною структурах вскоре были опубликованы в *Nature*.

Вернувшись из отпуска, я понял, что хочу браться за самые серьезные вопросы в моей специализации.

Глава 6

Возникновение из первозданной дымки

В отпуске я прочитал две статьи, изменившие мой подход к рибосоме. Одна из них была связана со

старинным парадоксом «курица или яйцо?» и посвящена вопросу, как вообще могли возникнуть

рибосомы. Сегодня вся жизнь зависит от тысяч реакций, протекающих с участием белков. Рибосома как

состоит из белков, так и производит их. В статье 1968 года Крик предположил, что тРНК и рибосомная

РНК «*входили в состав примитивного механизма для синтеза белков <...> так и хочется спросить: а могла ли примитивная рибосома полностью состоять из РНК?»*»[13]

К моменту, когда Крик высказал это предположение, все известные ферменты – имеющиеся в каждой

клетке биомолекулы, катализирующие жизненно важные химические реакции, – являлись белковыми.

Нуклеиновые кислоты могли считаться не более чем инертными носителями информации, не

выполняющими никаких химических реакций, тем более трансляцию генов в белки. К тому моменту

были открыты и другие ферменты, в работе которых участвуют ДНК и РНК – например, копирующие

ДНК при делении клетки или синтезирующие мРНК, соответствующую (комплиментарную) ДНК.

Создавалось впечатление, будто рибосомная РНК напоминает строительные леса, на которых

подвешиваются различные белки, каждый из которых выполняет в рибосоме какую-то задачу. Так, один

белок может помогать тРНК расшифровывать код, другой – добавлять аминокислоты к растущей

белковой цепочке и т. д. Таким образом удавалось объяснить, зачем рибосомных белков так много.

Еще с 1950-х было известно, что принцип действия многих антибиотиков заключается в блокировании

рибосом. Номура показал, что мутантные бактерии, устойчивые к стрептомицину, имеют измененный

рибосомный белок. Мутации в других белках также меняли реакцию рибосомы на антибиотики.

Тогда многие ученые сосредоточились на исследовании белков, но нашлись и такие, которых

интересовала именно рибосомная РНК. Например Гарри Ноллер, которого я в шутку называл Мудрецом

из Санта-Круса. Гарри носил длинную бороду, одевался обычно в джинсы и футболку и мог сойти по

манерам за благодушного калифорнийского хиппи. Еще он увлекался мотоциклами и винтажными

«феррари» (даже свои компьютеры он называл в честь итальянских гонщиков). Харизма и ирония

Ноллера гарантировали ему обожание со стороны молодых ученых – так, на некоторых собраниях они

стайкой окружали его, как фанаты рок-звезду. Но под всей этой мишурой

он был серьезным и

исключительно амбициозным человеком, напористо изучавшим рибосомы.

Уроженец Калифорнии, он получил высшее образование в Беркли, после чего отправился писать

докторскую диссертацию по химии белков в Орегон. Затем стал постдоком в LMB. Там под

руководством Иуана Харриса он занимался исследованием одного белка, участвующего в расщеплении

глюкозы. В автобиографическом эссе он повествует, как его слегка испугала одна ситуация на вечеринке

в некоем кембриджском колледже, когда к нему подошел Сидни Бреннер и поинтересовался, кто он

такой и что здесь делает. Узнав, что Гарри работает над глицеральдегидфосфатдегидрогеназой, Бреннер

заявил: «Это же ерунда! Если вы – биохимик по белкам, почему вы не занимаетесь чем-нибудь

интересным, например рибосомами?» При этом сам Бреннер не считал рибосомы чем-то настолько

важным, чтобы самостоятельно изучать их в LMB.

Поначалу Гарри был просто сокрушен такой уничижительной оценкой. Но ему хватило смелости

признать правоту Бреннера и покинуть Кембридж, чтобы отправиться в Женеву и работать там с

Альфредом Тиссьером. Там он ненадолго пересекся с Питером Муром, который совершал точно такой

же европейский вояж, но в противоположном направлении: сначала попал в

Женеvu, а потом оказался в

Кембридже. Питер сказал, что Гарри взяли на работу в Женеvu благодаря опыту в работе с белками, чтобы он помог их очистить и охарактеризовать.

Когда Гарри вернулся в Калифорнию и взялся за руководство собственной лабораторией в Санта-Крусe, он поставил ключевой эксперимент, изменивший весь ход его жизни. Он и его студент Джонатан Чейрз

продемонстрировали, что если изменить рибосомную РНК в малой субъединице при помощи вещества

под названием кетоксал, то она перестанет связываться с тРНК. Это был первый признак, что

рибосомная РНК на самом деле может выполнять некую важную функцию. Многие ученые расценили

прорыв как просто любопытный факт, но Гарри довел это исследование до конца.

В начале 1980-х в науке произошло важное событие, спровоцированное двумя учеными: Томом Чеком

из Колорадо и Сидни Олтменом из Йеля. Чек искал фермент, отвечающий за реакцию, при которой

отрезок РНК может самостоятельно отделяться от более длинного фрагмента. Олтмен, в свою очередь, изучал свойства фермента, способного расщеплять определенные молекулы РНК. Сам этот фермент

представлял собой комплекс из белка и РНК, и, к удивлению Олтмена, оказалось, что сама ДНК-

составляющая могла выполнять реакцию расщепления. И так, группы обоих ученых показали, что РНК

как таковая может совершать химические реакции. Ферменты, состоящие из РНК, были названы

рибозимами, чтобы отличать их от более распространенных белковых ферментов. Хотя реакции с их

участием выглядят обособленно, они сыграли колоссальную роль в происхождении жизни.

Возникновение жизни – одна из великих тайн, которые еще хранит природа. Любая жизнь требует

энергии и химически подходящей окружающей среды. Некоторые специалисты указывали, что жизнь с

точки зрения химии напоминает реакцию около геотермальных источников на дне океана. Но

фундаментально жизнь – это не просто набор химических реакций; это механизм хранения и

воспроизводства генетической информации, развивающий сложные организмы из более примитивных.

Вирус тоже относится к живым существам, хотя многие в этом сомневаются, поскольку для

размножения ему необходима клетка-хозяин.

Практически у всех живых организмов генетическая информация передается через ДНК, но сама ДНК

инертна и собирается при помощи множества белковых ферментов, для синтеза которых требуется

участие не только РНК, но и рибосом.

Чек и Олтмен показали, что РНК способна выступать носителем информации в виде

последовательности оснований (как и ДНК), а также обеспечивать химические реакции, как это делают

белки. Сегодня известно, что элементарные составляющие РНК можно получить из самых простых

химических веществ, которыми Земля богата уже миллиарды лет. Поэтому вполне возможно

представить, как жизнь могла зародиться из множества разных молекул РНК, которые потом

«научились» самовоспроизводиться. Как только это произошло, эволюция и естественный отбор

открыли путь к синтезу более сложных молекул, в конце концов породив нечто столь сложное, как

первые рибосомы. В этом состоит идея «мира РНК» – этот термин, предложенный Уолли Гилбертом, прижился и стал популярен.

Возможно, рибосомы зародились в мире РНК и синтезировали белки, которые лучше РНК справились с

большинством реакций за счет аминокислот. Таким образом, белки не только взяли на себя большинство

функций РНК, но и стали решать новые задачи. Это также объясняет, почему, при всем изобилии РНК в

рибосоме, те ферменты, которые реплицируют ДНК или синтезируют РНК на ДНК в качестве матрицы, сейчас полностью состоят из белков. Вероятно, дело в том, что ДНК стала использоваться для хранения

генов позже, когда белки в клетке уже преобладали и отвечали за большинство протекающих в ней

реакций.

Но это не объясняет, как появились гены. Наиболее правдоподобная версия такова: первые примитивные

рибосомы собирали лишь короткие пептидные участки, которые помогали

оптимизировать окружавшие

их ферменты РНК. Но появление генов, кодирующих инструкции для синтеза белков, позволяющих

сшивать аминокислоты в строго определенном порядке, все равно остается необъяснимым прорывом.

Поскольку тогда наряду с большой субъединицей должно было возникнуть и множество других

элементов: мРНК для передачи генетического кода, тРНК для доставки аминокислот и малая

субъединица, которая стала бы служить платформой для связки мРНК и тРНК. До открытия катализа

РНК оставалось непонятным, как могла зародиться такая система.

Почему именно РНК, а не ДНК, могла выполнять реакции? Основное отличие между ними заключается

в наличии атома кислорода в рибозе (входящей в состав каждого нуклеотида РНК), который позволяет

образовывать гидроксильную группу (ОН). Теперь нам известно, что ОН-группы из различных участков

РНК могут связываться друг с другом и таким образом формировать трехмерные структуры наподобие

белковых ферментов, образуя «карманы», в которых протекают химические реакции.

После открытий Чека и Олтмена все осознали, что Крик, вероятно, был прав, предполагая, что

первобытные рибосомы *полностью состояли из РНК*. Что же делают современные рибосомы?

Гарри стал искать химические модификации, не дававшие тРНК связываться с рибосомой. На тот

момент никто еще даже не секвенировал рибосомную РНК. Вскоре после того как Гарри получил свои

первые результаты, Фред Сэнгер из LMB научился секвенировать молекулы так, чтобы в точности

определить порядок оснований в любом фрагменте ДНК, и за это получил вторую Нобелевскую премию

(он – один из немногих, кто удостоен премии дважды). Тогда Гарри ненадолго вернулся в Кембридж, чтобы научиться секвенировать ДНК. Не пытаясь секвенировать РНК напрямую (эта задача и сегодня

остается гораздо сложнее, чем аналогичная работа с ДНК), Гарри воспользовался методами Сэнгера, чтобы определить точную последовательность рибосомных РНК методом секвенирования их генов, расположенных в ДНК. Крупные участки рибосомной РНК из субъединиц 30S и 50S называются

соответственно 16S и 23S РНК.

Сравнения РНК-последовательности от разных видов, Гарри с Карлом Вёзе смогли выяснить их

соотношение и принцип получения пар оснований. В рибосомной РНК много сегментов, имеющих

форму двойной спирали. Вёзе пришел к выводу, что, кроме бактерий и эукариот, существует третий

самостоятельный домен живых организмов – археи. Сегодня считается, что примитивные бактерии

скрестились с древними археями и породили первые эукариоты (организмы, в клетках которых есть

ядро). Археи, как и бактерии, являются прокариотами, то есть не имеют

клеточного ядра. Затем из

эукариот развились сложные многоклеточные организмы, в том числе люди.

После того как была отсеквенирована рибосомная РНК, Гарри решил определить место воздействия на

молекулу химических агентов, изменявших ее. Он приспособил для этого метод, ранее разработанный

для проверки места связи белков с ДНК, который состоял в обработке ДНК химическим реагентом до и

после того, как с ней свяжется белок. Белок защищал те участки ДНК, с которыми связывался, и

добавление реагента позволяло их измерить. Гарри и его студенты, среди которых следует особо

отметить Данеша Моазеда, стали применять этот метод, именуемый футпринтингом, изучая

рибосомную РНК. Они определили, какие ее участки связываются с молекулами тРНК и рибосомными

белками. Но оставалось неясным, зачем части рибосомы соприкасаются друг с другом.

Футпринтинг с использованием антибиотиков оказался более интересен. Некоторые модифицированные

белки обеспечивают резистентность рибосом к антибиотикам, но никому не удавалось «заставить»

антибиотики напрямую связываться с рибосомными белками. При помощи футпринтинга Гарри

доказал, что каждый антибиотик связывается с конкретным участком рибосомной РНК. Поскольку

антибиотики блокируют работу рибосом, очевидно, что у рибосомной РНК должна быть некая важная

функция. Так вся дисциплина была переориентирована на определение роли рибосомной РНК.

После длительного забвения рибосомы вновь вызвали интерес. Питер Мур в статье «Рибосома

возвращается», опубликованной в *Nature* в 1988 году, писал: «Мода в биохимии изменчива. Открытие, показавшее, что некоторые РНК действуют как ферменты, оживило интерес к рибосомам, которыми

долго пренебрегали»[14]. Но даже он не мог предположить, каким ярким станет возвращение рибосомы.

В 1992 году, к концу моего творческого отпуска, статья Гарри в *Science* пользовалась большой

популярностью. Он пытался ответить на вопрос, что, кроме РНК-составляющей рибосомы, обладает

способностью обеспечивать ключевую биохимическую реакцию синтеза полипептида (объединения

двух аминокислот, между которыми образуется пептидная связь). Иными словами, является ли рибосома

рибозимом? Он взял субъединицы 50S у бактерий *Thermus*, обитающих в гейзерах Йеллоустонского

национального парка, и обработал их ферментом, переваривающим белки и разделяющим их на

фрагменты. Затем он извлек максимум уцелевших белковых фрагментов. Полученные в результате

субъединицы почти полностью состояли из РНК, но тем не менее могли поддерживать химическую

реакцию.

Статья Гарри подняла большую шумиху в широком научном сообществе, но в целом этот результат не

особо удивил тех, кто давно занимался рибосомами. Кроме того, он был не окончательным. Гарри

изрядно потрудился, чтобы очистить субъединицу 50S от белков, однако в ней все равно оставалось

немало белковых фрагментов, которые могли отвечать за реакцию. Когда Гарри применил иной метод, на этот раз полностью удалив все белки, частицы стали неактивны. Эта процедура не работала с

рибосомами от *E. coli*, а именно с этой бактерией работало большинство специалистов. Сам Гарри

исподволь признавал недостатки своей работы, озаглавив статью о ней весьма осторожно: «Необычная

резистентность пептидил-трансферазы при процедурах извлечения белков». Несколько лет спустя (в

1998 году) группа японских специалистов, казалось, достигла цели, когда им удалось получить

фрагменты чистой рибосомной РНК, способные поддерживать такую реакцию. Но после публикации

результатов этого исследования в *Science* (опять же, с большой помпой) они обнаружили изъяны в своей

работе и год спустя отозвали статью.

Было ясно, что по итогам сорокалетнего труда по разгадке секретов рибосомы одними лишь

химическими методами ничего не оставалось, кроме как попробовать другие методы. В той самой

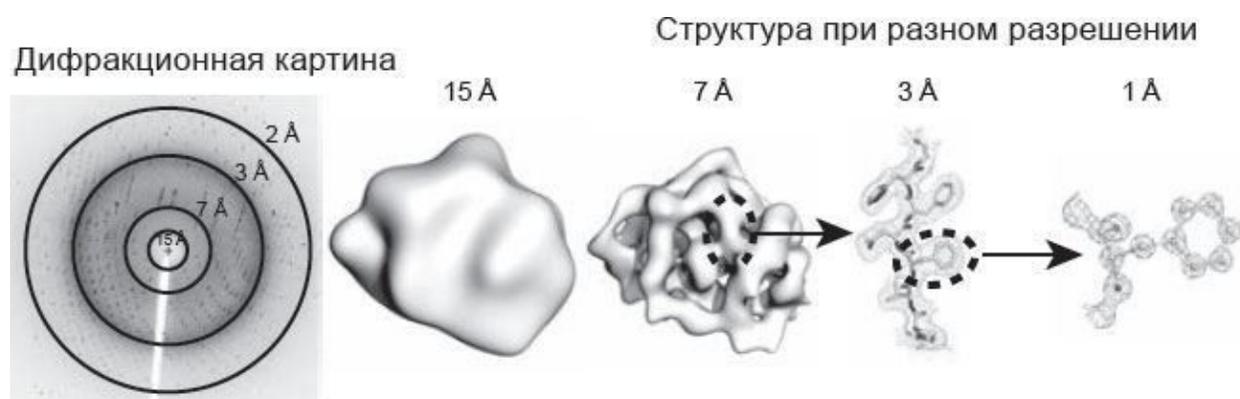
статье, где Крик предположил, что первые рибосомы могли целиком состоять из РНК, он также отмечал:

«Без более полного представления о структуре современных рибосом сложно высказать обоснованное

предположение»[15].

Глава 7

Рубеж преодолен



Кроме статьи Гарри Ноллера из *Science*, мое внимание в период творческого отпуска привлекла и другая

краткая заметка 1991 года: Ада Йонат сообщила, что ей удалось коренным образом улучшить кристаллы

большой субъединицы. Впервые кристаллы вышли настолько качественными, чтобы на их основе

можно было полностью определить атомную структуру целой рибосомной субъединицы, содержащей

сотни тысяч атомов. Рубеж был пройден. Здесь необходимо пояснить, в каком случае кристалл можно

считать достаточно качественным.

До сих пор мы опирались на то, что кристаллы образуются из молекул,

укладывающихся ровными

рядами в трехмерную структуру, именуемую кристаллической решеткой. Если молекула большая и

гибкая, как белковая, то при кристаллизации она не примет в решетке ровно такую же ориентацию, что

и соседствующие с ней молекулы. Итоговое изображение – это результат совокупного вклада миллионов

отдельных молекул, образующих кристалл. Если все молекулы в кристалле расположены по-разному, то

вклад каждой из них неясен. Для сравнения: представьте себе, как будут отличаться многократные

фотографические экспозиции неподвижного и движущегося объектов.

Рис. 7.1. Дифракция и детализация, фиксируемая при разном разрешении

Качество кристалла зависит не от того, насколько аккуратно он выглядит, а от того, насколько хорошо он

рассеивает рентгеновские лучи. Как я упомянул в главе 3, разрешение позволяет судить, насколько

близко расположены два участка, которые не наслаиваются друг на друга. На практике о качестве

разрешения кристалла можно судить, рассмотрев, насколько велика градусная мера угла, на которую

распространяются в стороны от входящего пучка пятна рентгеновской дифракции.

Плохой кристалл дает всего несколько дифракционных пятен по бокам от основного рентгеновского

пучка, позволяющих составить лишь общие представления о его форме. В

более качественных

кристаллах, обеспечивающих разрешение 5–7 ангстрем, можно рассмотреть некоторые черты белков

(одноцепочечные альфа-спирали в виде трубочек), ДНК и РНК (бороздки в спиралях). В кристаллах с

хорошей дифракцией пятна видны под очень широкими углами, вплоть до теоретического предела, связанного с длиной волны рентгеновского излучения. (Как вы помните, невозможно рассмотреть

детали, удаленные друг от друга менее чем на половину длины волны.) На данном пределе у простых

молекул, например солей, просматриваются отдельные атомы, напоминающие шарики. Но для белков

практически никогда не удается достичь разрешения в 1 ангстрем, возможного для молекул. А по мере

того как молекулы становятся все крупнее и гибче, они редко приобретают при кристаллизации форму, обеспечивающую высокое разрешение при дифракции: чем больше угол охвата, тем более размытыми

становятся дифракционные пятна, пока, наконец, совсем не исчезают. Соответственно, чем больше угол, в рамках которого просматриваются дифракционные пятна, тем выше разрешение структуры. В среде

специалистов принято говорить и о разрешении кристалла, и даже о разрешении конкретного

дифракционного пятна.

Имея разрешение выше 3,5 ангстрем, можно определить атомную структуру, поскольку на данном

уровне начинают просматриваться характерные черты аминокислот и оснований. Аминокислоты,

входящие в состав белков, отличаются по форме: бывают большие и плоские, длинные и тонкие или

обрубленные. Если знать порядок, в котором они должны идти, можно составить белковую цепочку, ориентируясь на контуры аминокислот, словно вы собираете большой трехмерный пазл. Аналогично, в

ДНК и РНК, основания Т (U) и С – маленькие, а основания А и G – большие. Химическую структуру

молекул на таких картах можно воссоздать с точностью до атомов, но при сборке возможны ошибки, поскольку у нас нет правильного ответа – полной картины, которую размещают на коробочке с пазлом.

Итак, есть пороговое значение примерно в 3,5 ангстрем. Если добиться более высокого разрешения, вы, вероятно, сможете разгадать атомную структуру, а при разрешении ниже 4 ангстрем это будет непросто, если только вы уже не представляете в общих чертах, как именно выглядит молекула.

Первые кристаллы рибосом были ужасного качества и практически не давали дифракционных пятен. Но

Аду Йонат это не смущало. Вместе со своим давним коллегой Франсуа Франчески, который курировал

опыты по кристаллизации в Берлинском институте, она настойчиво продолжала синтезировать все более

качественные кристаллы. Кроме того, Ада вела исследования у себя в лаборатории в Институте

Вейцманна в Израиле. На тот момент израильские ученые открывали новые виды животных, чтобы

точнее охарактеризовать локальное биоразнообразие. В частности, они обнаружили микроорганизм под

названием *Haloarcula marismortui*. Эта бактерия существует в суровых условиях экстремально соленого

Мертвого моря, то есть является экстремофилом. Позже выяснилось, что *Haloarcula* – не бактерия, а

архея и по сложности рибосом занимает промежуточное положение между бактериями и эукариотами.

Ада подумала, что стоит кристаллизовать рибосомы этого организма. Большие субъединицы из них

действительно кристаллизовались качественнее, чем какие-либо другие, но их атомную структуру Ада

смогла разгадать только после многократного регулирования условий выращивания кристаллов.

Вместе с тем существовала проблема снятия данных. Как правило, кристалл вращают, подставляя его

под пучок рентгеновских лучей, чтобы сделать серию снимков и измерить рассеянные рентгеновские

лучи в детекторе. При любой ориентации кристалла некоторые его плоскости будут удовлетворять

закону Брэгга и давать дифракционные пятна в определенных направлениях. Собрав все возможные

пятна, вы получите данные для вычисления структуры кристалла.

Работать с кристаллами рибосом было особенно сложно, поскольку дифракционные пятна от них были

слабыми. Дело в том, что выраженность пятен зависит от количества молекул (пятно – результат общего

вклада лучей, рассеянных от молекул), каковых в рибосомах больше, чем в типичных белках. Чтобы

рассмотреть кристалл целиком, требовалось надолго подставить его под интенсивный пучок

рентгеновских лучей, вызывающий в молекулах изменения их внутренней структуры и позиции, а также

впускающий в структуру свободные радикалы. След рентгеновского луча на крупном кристалле имеет

особый оттенок, дифракционные пятна под большим углом тускнеют и исчезают, пока идет облучение.

Кристаллографы говорят, что кристалл «погибает» в рентгеновских лучах. При работе с маленькими

белковыми молекулами можно собрать достаточную информацию с одного кристалла, либо, если он

стал «погибать», переходить к новым кристаллам, пока все интересующие данные не будут собраны. В

случае с кристаллом рибосомы не удастся собрать воедино даже первую дифракционную картину: еще

до завершения подготовки первого снимка некоторые пятна уже могут исчезнуть.

Наконец ученые догадались, что, если охлаждать кристаллы, то удастся замедлить диффузию свободных

радикалов, возникающих под действием рентгеновских лучей, и снизить ущерб. Первые реальные

доказательства о работоспособности такого механизма дали Дэвид Хаас, на тот момент – постдок в

Институте Вейцманна в Израиле, и Майкл Россмэн из Университета Пердью. Как и многие

представители своего поколения, Россмэн начал карьеру в LMB, работая у Макса Перуца над

изучением первых структур гемоглобина. Сегодня он светило науки. Ему

уже за восемьдесят, но он

успешно руководит группой и ведет столь активный образ жизни, что, говорят, до сих пор поднимается

в горы быстрее своих пост-доков и студентов. Хаас и Россмани решили остудить кристаллы фермента

до -75°C и обратили внимание, что дифракционные пятна от них стали исчезать значительно

медленнее. Но кристаллы, наполовину состоящие из воды и выглядящие правильными, на деле



оказываются дряблыми, как медуза, или рассыпчатыми, как сыр. Белковые молекулы имеют

неправильную форму, между ними мало точек соприкосновения и много водных «протоков», которые при

сильной заморозке превращаются в лед и распирают кристалл. Грег Пецко,

на тот момент работавший в

MIT, заменил водный раствор в кристаллах своеобразным антифризом.

По каким-то причинам эти методы еще долго не могли закрепиться – возможно, потому, что плохо

поддавались обобщению. Первыми на них обратили внимание специалисты по электронной

микроскопии, чьи препараты также подвергались электронному облучению. Жак Дюбоше, работавший

в Европейской молекулярно-биологической лаборатории (EMBL) в Гейдельберге, обнаружил, что, если

быстро бросать образцы в жидкий этан, вода не успевает превращаться в лед. Она витрифицировалась

(становилась похожей на стекло), сохраняя биомолекулы в естественном состоянии.

Тем временем норвежец Хокон Хоп, работавший в Калифорнийском университете в Дэвисе, занимался

сбором данных на материале нескольких мелких органических молекул, легко окислявшихся при

комнатной температуре.

Вероятно по примеру Дюбоше, он догадался остудить кристаллы в масле и быстро кидать их в жидкий

пропан. Как он и надеялся, структура кристаллов сохранялась. Хотя теперь этот процесс именуют

«замораживанием», а кристаллы называют «замороженными», важно помнить, что данный метод

является действенным именно потому, что вода не замерзает, а

витрифицируется.

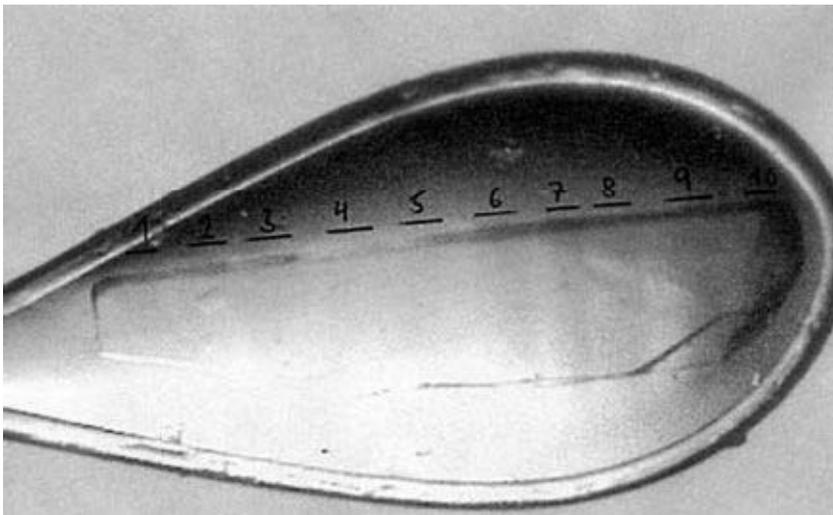
Рис. 7.2. Джоэл Суссман, Феликс Фролов и Хокон Хоп проводят один из первых экспериментов по

охлаждению кристаллов в Институте Вейцманна (публикуется с разрешения Джоэла Суссмана) Хокон побывал в Институте Вейцманна в Израиле и там познакомился с Джоэлом Суссманом, который

поинтересовался, может ли Хоп приспособить свой метод для работы с биомолекулами. Хокон вернулся

домой и применил свой подход к двум очень мелким белкам. Затем он вновь отправился в Институт

Вейцманна и стал работать вместе с Джоэлом и его коллегой Феликсом Фроловым, стараясь сделать



этот метод универсальнее. Среди первых кристаллов, с которыми они попытались работать, был

кристалл ДНК, исследованием которого занимался студент Джоэла, Леemor Джошуа-Тор. После первых

успехов они успешно применили это на нескольких других проектах.

Ада, работавшая в Германии, время от времени возвращалась в свою

лабораторию в Институте

Вейцманна. В какой-то момент Хокон и другие сотрудники из лаборатории Джоэла убедили Аду

попробовать метод охлаждения, чтобы облегчить ей сбор данных о кристаллах рибосом. Поначалу она

отнеслась к этому скептически, поскольку для работы с рибосомами требовалось интенсивное

рентгеновское излучение из синхротрона, на приборах которого в те времена было нестандартное

охлаждающее оборудование. В конце концов Ада и Хокону выделили немного времени, чтобы они

могли собрать данные в Стэнфордском синхротронном радиационном центре, расположенном всего в

паре часов пути от лаборатории Хокона в Дэвисе. Хокон сложил охлаждающее оборудование себе в

машину, поехал в Стэнфорд и сам там все установил. По его свидетельству, первый эксперимент по

замораживанию прошел весьма хорошо, ему удалось увидеть красивый дифракционный узор со

множеством пятен. Следующие десять с лишним попыток провалились, но он не отступался, пока, наконец, не добился надежного протекания эксперимента. Как только этот метод сработал с

кристаллами рибосом, Ада стала пропагандировать такой подход, названный криокристаллографией.

Несмотря на успех, метод был широко воспринят лишь спустя некоторое время, поскольку требовал

кропотливого размещения кусочка кристалла длиной не более десятой доли

миллиметра между двумя

крошечными кварцевыми пластинами, наклеиваемыми на кончик иголочки. В 1990 году Цюй-Йи Тэнь

из Корнелла изобрел простую процедуру, в ходе которой кристалл выуживался из капельки при помощи

крошечной гибкой петли на кончике иголочки, и жидкость держалась в петле под действием

поверхностного натяжения.

Рис. 7.3. Кристалл рибосомной субъединицы 30S, охлажденный в петле. Полосы показывают области, которые были подвергнуты рентгеновскому излучению. Кристалл имеет длину около 0,3 мм и ширину

менее 0,1 мм

Упрощение метода обеспечило криокристаллографии всемирное признание. В науке часто бывает, что

продемонстрировать выигрышность метода недостаточно, надо еще показать, что он удобен на

практике.

Первые кристаллы из субъединицы 50S от *H. marismortuii* получились заметно лучше любых добытых

ранее. После систематической доработки условий эксперимента Ада с коллегами смогли рассмотреть

дифракционные пятна размером до 3 ангстрем. Это было значительно выше порога, позволяющего

воссоздать атомную структуру. Когда о результатах было сообщено в *Journal of Molecular Biology*, мой

творческий отпуск только начинался, и я сразу понял, насколько знаковая

это статья, и с

воодушевлением представлял, что атомная структура большой субъединицы нам поддалась.

С этим контрастировал другой факт: к 1991 году уже несколько лет как были получены кристаллы

рибосомных субъединиц и даже целых рибосом, и, пусть они и не давали дифракции со столь высоким

разрешением, на их основе все равно можно было построить молекулярные карты, которые позволили

бы как минимум в общих чертах сориентироваться в расположении отдельных белков и РНК. Тем не

менее таких карт еще не существовало. Я задумался: чем же теперь займется Ада?

Очень скоро я увидел положение дел. Раз в несколько лет крупнейшие исследователи рибосом

съезжаются куда-нибудь на общую встречу, чтобы сверить курс текущих работ. Ближайшая подобная

встреча планировалась в Берлине сразу после моего отпуска. Повод для нее был печальный: ушел из

жизни Виттманн, так много сделавший, чтобы превратить Берлин в мировой центр изучения рибосом.

Организовывать конференцию взялся его коллега Кнуд Нирхаус.

Белок S5, который я расшифровал в период отпуска, был крошечным фрагментом рибосомы, но являлся

первой рибосомной атомной структурой, выстроенной за последние несколько лет. Я никогда ранее не

бывал на таких собраниях, но Стив Уайт великодушно позволил мне рассказать об этой работе. Почти

ничего с той встречи не помню; складывалось впечатление, что крупных достижений в исследовании

структуры целой рибосомы там не упоминалось – таких, о которых я бы еще не читал.

Возвращение в Брукхейвен меня разочаровало. После года, проведенного в LMB, контраст казался

разительным. В некоторых отношениях Брукхейвен до странности напоминал LMB: ученые работали

небольшими командами и ставили опыты самостоятельно, а не управляли сотрудниками; кроме того, работа стабильно финансировалась Министерством энергетики. Но бюрократы из министерства едва ли

сочувствовали такой «мелкой» науке, не сулившей никаких реальных прорывов в биологии. Те немногие

ученые, что работали в министерстве, как правило, специализировались в физике и расценивали

государственные лаборатории как площадки для крупных агрегатов – скажем, реакторов или

ускорителей частиц. В результате приходилось наблюдать, как биологическому отделу, где делалась

первоклассная наука, понемногу перекрывали финансирование, и туда становилось все сложнее

привлекать яркие молодые кадры, без которых любой институт теряет жизнеспособность.

Через несколько месяцев после возвращения я предложил Ричарду Хендерсону, на тот момент

возглавлявшему в LMB отдел структурных исследований, свою кандидатуру для работы под его

началом. Он ответил, что всем им понравилось иметь со мной дело, но у них пока нет для меня

открытых вакансий. Я счел это вежливым отказом.

Примерно в то самое время Уэс Сундквист, вместе с которым мы работали за одним столом в

кембриджской лаборатории, пригласил меня в Солт-Лейк-Сити, где он только что поступил в коллектив

преподавателей Университета Юты. Там собралась пестрая компания молодых сотрудников-энтузиастов

и известных маститых ветеранов. Сам университет находился в живописной местности среди гор.

Поэтому, когда он спросил, интересуется ли меня штатная позиция в этом университете, я просто

загорелся.

В тот самый период открылись еще две вакансии, но, учитывая коллектив, расположение и хорошее

жалованье, я склонялся к Юте. Тогда и ожили все мои страхи о финансировании. В Брукхейвене, даже

если не удавалось обзавестись внешними грантами, тебе платили зарплату и выделяли средства на

научную работу, к которой можно было привлечь одного-двух лаборантов. В университете ты

полностью зависел от федеральных грантов, и мне просто кошмары снились о том, что будет, если я их

потерю и моя карьера покатится под откос. Поэтому я сообщил Данае Кэрроллу, руководителю из Юты, отнесшемуся ко мне исключительно тепло и приветливо, что сожалею, но все-таки в Юту не приеду. Его

это не обрадовало.

Но вскоре после этого со всей четкостью проявилось, что сулит Брукхейвен. Кроме проблемы с

урезанием финансирования, нужно было признать, что нам с Верой было неуютно жить на Лонг-

Айленде и переносить здешнее жаркое влажное лето и холодные промозглые зимы: моя астма

обострялась. С некоторым покаянием я вновь позвонил Данае и спросил: «А можно мне все-таки

передумать?» Он великодушно согласился, но подчеркнуто заметил, что на этот раз «колебания не

принимаются».

Одна из причин моего изначального отказа заключалась в том, что у меня в голове уже постепенно

прорастали семена одной идеи, но она казалась настолько рискованной, что я предпочитал

подстраховаться от сюрпризов в профессиональной жизни, чтобы у меня хватило сил взяться за

воплощение этой идеи. Во время творческого отпуска я воспользовался MAD-методом для расшифровки

глобулярного домена гистона H5 (GH5, о котором я говорил ранее) и удивился, как же такой слабый

аномальный сигнал, рассеивающийся от атома селена, позволяет получать такие красивые карты.

Можно ли при помощи такого метода разгадать какую-нибудь поистине гигантскую структуру, такую

как рибосома? Оказалось, что в рибосомах не так много метиониновых остатков, поэтому сигнал

получится слишком слабым.

Уэйн Хендриксон, который одним из первых пытался работать с селенметионином, применил однажды

атом гольмия и получил не просто хорошие, а превосходные карты белка. Дело в том, что гольмий, как и

другие элементы-лантаноиды, на некоторых длинах волн дает гораздо более значительные аномалии

рассеивания. Может ли какой-нибудь из лантаноидов пригодиться для разгадки рибосомы? Произведя

некоторые расчеты, я пришел к выводу, что потребуются прикрепить к рибосомной субъединице с

десяток таких атомов, чтобы получить сигнал такого рода, которого удавалось добиться от

среднестатистического белка, уже расшифрованного методом MAD. Мне уже было известно из одной

свежей статьи, что многие из таких атомов-лантаноидов прикрепляются к рибосоме примерно в десятке

мест.

Я едва сдерживал эмоции. Возможно, это и была та самая нить Ариадны, которая помогла бы мне

проложить путь к расшифровке структуры субъединицы или даже целой рибосомы. Несколько раз

переделал расчеты, чтобы убедиться, что не занимаюсь самообманом, но ответ всякий раз получался

один и тот же. Будь у меня хорошие кристаллы, мне хватило бы всего с десяток атомов металла, прикрепляемых к рибосомной субъединице, чтобы можно было понять ее структуру.

Обдумывая эту идею, я вспомнил о встрече с Франсуа Франчески, сотрудником Ады – венесуэльцем

корсиканского происхождения – на конференции в Берлине. Он был очень любезен, пригласил нас со

Стивом Уайтом в свою лабораторию, что располагалась в старом виттмановском отделе в Институте

Макса Планка в Далеме. Это фешенебельный район Западного Берлина со множеством знаменитых

НИИ, предвосхитивших войну. Именно в этом институте Стив работал до переезда в Брукхейвен. Пока

мы болтали, Франсуа рассказал, что специальный комитет контролирует их работу раз в несколько лет.

Последний вердикт был таков: они слишком распыляются и вместо этого должны сосредоточиться на

изучении субъединицы 50S, так как уже смогли ее качественно кристаллизовать.

Вспоминая об этом разговоре, я осознал смысл его слов: они означали, что никто не собирается

тщательно исследовать ни малую субъединицу, ни всю рибосому целиком, и хороших кристаллов из них

пока не получено. Я думал, что браться за расшифровку всей рибосомы пока преждевременно, но малая

субъединица 30S, которая связывается с мРНК и участвует в считывании генетического кода, вдвое

меньше 50S-субъединицы, и как раз с нее лучше начать. Я ощутил реальную возможность попасть в

высшую лигу. Но оказалось, что ждать придется несколько дольше, так как после двенадцати лет в

Брукхейвене мне предстоял переезд в Юту и еще одна крупная встреча по рибосомам.

Глава 8

Старт гонки

Переломным стал 1995 год как в исследовании рибосом, так и в моей жизни. Той осенью я планировал

переезд в Юту, поэтому решил остановиться в Солт-Лейк-Сити на пути в Викторию, столицу

Британской Колумбии, где должна была состояться ближайшая встреча по рибосомам.

Во время краткого пребывания в Юте мы с Верой присматривали себе дом и выбрали жилище у

подножия гор, откуда открывался живописный вид на долину. Затем мы на несколько дней отправились

с рюкзаками побродить в лесу Хох на полуострове Олимпия, а оттуда на пароме добрались до Виктории, которая расположена на южном берегу острова Ванкувер. Виктория – живописный город с оттенками

колониального прошлого: британский стиль в архитектуре и оформлении ландшафтов. Прямо во время

нашего собрания за окном парадными маршами отмечали день рождения королевы Виктории.

На собрании же мне довелось узнать об одном захватывающем прорыве, а также удивительно

разочароваться. Прорывом стали впервые увиденные мною объемные модели рибосомы, полученные

при помощи электронного микроскопа. Незадолго до описываемых событий исследователи стали

использовать метод «реконструкции отдельных частиц» для работы с асимметричными объектами

(ранее его применяли только к объектам правильной формы, например вирусам). Биомолекулы

рассеивают электроны или рентгеновские лучи примерно с той же четкостью, что и вода, в которой они

существуют, поэтому ранее метод заключался в накрывании частиц тяжелым атомом (например, урана) и последующем высушивании. Если удавалось выжать из частиц достаточно сильный сигнал, электронный микроскоп позволял рассмотреть их внутреннюю структуру. Ричард Хендерсон и Найджел

Анвин применяли такой метод к плоским кристаллам. Работы Жака Дюбоше позволили рассматривать

биомолекулы при низких температурах, благодаря которым стало возможным замедлить

разрушительное воздействие электронного микроскопа, сравнимое с действием рентгеновских лучей, облучать образцы более высокими дозами электронов и видеть отдельные биомолекулы без

окрашивания.

Одним из ведущих ученых в этой дисциплине был немец Иоахим Франк, много лет работавший в

относительном уединении в Уодсвортском центре в Олбани; там у него

была лаборатория, расположенная на цокольном этаже большого ведомственного здания. Высокий, учтивый и несколько

замкнутый Иоахим по-настоящему любил искусство и литературу (писал художественную прозу и

стихи). Как и я, он выглядел немного неуверенным, поскольку большую часть своей исследовательской

карьеры провел вдалеке от бурной жизни научных центров. Он разрабатывал методы извлечения

информативного сигнала из пестревших помехами картинок биомолекул.

Примерно в 1980 году к нему присоединился голландский специалист по микроскопии Марин ван Хил, резко отличавшийся от Иоахима своей открытой напористой манерой. Вскоре стало понятно, что

городок Олбани тесен для них двоих, поскольку Марина переманили в Институт Виттмана. Однако с

Иоахимом они успели написать ключевую статью о том, как извлекать информацию из нечетких

двумерных проекций частиц на снимке микроскопа и классифицировать их по группам, соответствующим углам, под которыми частицы рассмотрены. После этого прорыва они стали

трудиться отдельно, и оба занялись разработкой методов для получения трехмерных структур.

Изображения рибосом, продемонстрированные Иоахимом на том собрании, были самыми подробными, какие мне только доводилось видеть. Впервые можно было воочию наблюдать, как тРНК вклинивается

между субъединицами, а мРНК вьется вокруг щели в малой субъединице. Но разрешение все еще

оставалось слишком низким, чтобы судить об атомных структурах или даже визуализировать

расположение различных белков и компонентов РНК в рибосоме. Все это выглядело как набор

пузырьков, складывающихся в общую фигуру, и те из нас, кто занимался кристаллографией и гордился

умением картировать атомные структуры, даже пренебрежительно называли этот метод

«пузырькологией».

Напротив, «достижения» в области кристаллографии удручали. Многим было интересно, чего же

удалось достичь Аде на материале ее очень качественных кристаллов большой субъединицы, полученных пятью годами ранее. Она сообщила, что наконец-то вычислила фазы отражений от своих

кристаллов с тяжелыми атомами и построила карты с разрешением 7 ангстрем, на которых видны

бороздки в двойных спиралях РНК. Но на трехмерных картах Ады ничего знакомого различить было

невозможно.

Собравшиеся на конференции, в основном биохимики-рибосомщики и генетики, не представляли, что с

этим делать. Подобные собрания полезны не только потому, что мы узнаем там о последних

разработках, но и потому, что высказываем свои соображения и дискутируем. Когда пришло время

задавать вопросы, я поднял руку и сказал: «Мне известно, как выглядят при разрешении 7 ангстрем как

минимум две важные структуры. Первая – бактериородопсин, в нем белковые спирали просматриваются

как трубочки. Вторая – нуклеосома, где четко видны бороздки в двойных спиральных ДНК. Поскольку

известно, что в рибосоме присутствуют обе эти структуры, покажите, где они на ваших картах». На что

Ада ответила: «Ну, если бы рибосома была устроена так же просто, как и бактериородопсин, то ее давно

расшифровали бы. Кстати, вы хотя бы знаете, как выглядели первые карты нуклеосомы?»

Детали, которые должны быть видны при заданном разрешении, обязаны просматриваться независимо

от размера или сложности объекта, но я, сделав это замечание, не хотел продолжать спор. После

заседания мы общались с Питером Муром, Гарри Ноллером и еще несколькими коллегами. Гарри

выглядел очень задумчивым и спросил, в чем, на наш взгляд, может быть проблема. Мы согласились

друг с другом, что налицо серьезные ошибки.

Как правило, материалы чтений таких встреч собирают в книгу, и глава Ады имела помпезное название

«Прорыв в кристаллографии рибосом». Мне казалось, что уместнее было бы написать «Провал». Как

минимум отчасти ее аргументация была ошибочна – в том, что касалось расположения молекул в

кристаллической решетке, а знания о таком расположении являются необходимым условием для расчета

фаз и вычисления структуры. На тот момент мы этого не знали, но сейчас мне видится, что именно из-за

этой ошибки карты Ады получились неинформативными.

Я покидал эту встречу с мыслью, что могу не просто внести вклад в общее дело, но и совершить

следующий настоящий прорыв. Я даже не осознавал, что Питер и Гарри думали о себе то же самое. Мы

ни словом не обмолвились друг другу об этом во время встречи, но каждый из нас, вернувшись домой, приступил к исследованию того или иного аспекта кристаллографии рибосом. Ситуация напоминала

вводную сцену из фильма «Этот безумный, безумный, безумный мир», где сразу после автомобильной

аварии старик рассказывает группе собравшихся незнакомцев, что зарыл в парке свой навар с

ограбления. Все они делают вид, как будто не поверили ему, но почти сразу сломя голову пускаются на

поиски, чтобы опередить других.

Все мои сомнения по поводу подхода к проблеме были развеяны год спустя, после встречи

Международного союза кристаллографии в Сиэтле. Меня позвали сделать доклад на основе моей

работы по выявлению фаз MAD-методом. Тогда меня впервые пригласили выступить на международной

встрече по кристаллографии, и, естественно, я был польщен, но также я хотел видеть Аду. Широко

обсуждалось, что теперь у нее в распоряжении есть кристаллы целой рибосомы с разрешением до 2

ангстрем.

Я немного волновался, представляя, каково будет выступать перед собранием «настоящих»

кристаллографов. Эти люди, в сущности, разработали метод, а я всего лишь пользовался им. К счастью, мое выступление прошло достаточно хорошо. Выступление Ады было назначено на утреннее заседание

в понедельник, называвшееся «Макромолекулярные сборки»; там читался ряд захватывающих лекций о

крупных и нетривиальных структурах. Его возглавлял Вим Хол, известный голландский ученый.

Каждому докладчику выделили по 20–25 минут плюс примерно пять минут для ответов на вопросы.

Основные обязанности ведущего были таковы: следить, чтобы докладчики укладывались во время, а

вопросы не шли только от одного-двух человек.

Вначале Ада кратко напомнила об этапах своей деятельности, а затем описала полученные ею новые

кристаллы целой рибосомы. Она подробно остановилась на том, как характеризовала их, и упомянула,

что достигла разрешения до 2 ангстрем. Предъявленный ею дифракционный узор был потрясающим, во

все стороны рассыпано множество пятен до самых краев фотографии. Мы просто не могли усидеть на

месте, ожидая рассказа о том, что же она дальше с ними делала.

Большую часть своей лекции она описывала, как пыталась и далее характеризовать их, пока не

огорошила нас анти-кульминацией: оказалось, что это не рибосомы, а посторонняя примесь – белок-

энолаза! К тому моменту она уже с верхом исчерпала отведенный ей лимит времени, но Вим Хол не

смог ее остановить. Она перешла к описанию реального прогресса, которого ей удалось достичь с

кристаллами рибосом. Насколько мы могли судить, едва ли она вообще чего-то достигла с момента

прошлогодней встречи в Виктории.

К тому моменту, когда она закончила, график конференции уже был сорван более чем на полчаса. Это

вышло боком для Пола Сиглера из Йеля. Пол был настоящим научным гигантом. Он также начинал

карьеру в LMB и за годы работы расшифровал множество очень важных структур, став одним из

наиболее выдающихся структурных биологов своего поколения. Он был резким и уверенным человеком, славился своим горячим нравом и за словом в карман не лез. Как-то раз он разбил стеклянную панель в

ксероксе, в гневе грохнув по ней рукой, в другой раз расколошматил выдвижной ящик стола. Однако он

пользовался всеобщим уважением и восхищением.

Пола специально поставили в самый хвост заседания, чтобы он выступил замыкающим, так как в его

лаборатории незадолго до того расшифровали структуру GroEL – крупного белкового комплекса, способствующего правильной свертке новоиспеченных белков после их выхода из рибосомы. Когда он

поднялся на кафедру для выступления, кто-то из распорядителей подошел и сказал: «Сэр, пожалуйста, закругляйтесь и отойдите поскорее. У нас тут через несколько минут нобелевский лауреат выступать»

будет». Пол был взбешен. Нобелевским лауреатом оказался Ганс Дайзенгофер, который получил премию

после нашей прогулки во время курсов кристаллографии. Всем нам нравился Дайзенгофер, но никто из

нас не считал, что его выступление хоть чуточку ценнее лекции Пола.

У всех на устах на той конференции было имя Тома Стейца, широко известного кристаллографа и

коллеги Питера Мура по Йелю, который вместе с Питером когда-то начинал исследовать структуру

рибосомы. Сначала Том поступил в Университет Лоуренса в родном штате Висконсин, затем учился в

аспирантуре Гарварда под руководством Билла Липскомба, знаменитого химика, бывшего одним из

первых американских специалистов по кристаллографии белков. Там он повстречал свою будущую

жену Джоан, которая занималась исследованием рибосом в лаборатории Джима Уотсона.

Сегодня Джоан – одна из ведущих биологов-молекулярщиков в мире. Сначала она попыталась

поработать над кандидатской в Гарварде под руководством одного известного цитобиолога, но он

отказал ей под предлогом: «Вы же дама. Что делать, если вы выйдете замуж и заведете детей?» Она едва

смогла сдержаться и разрыдалась, как только вышла из его кабинета. К счастью, Уотсон без колебаний

взял ее на работу к себе в лабораторию, и было это в один из самых интересных периодов на заре

исследования рибосом.

Том и Джоан отправились в LMB в постдокторантуру – общее место для многих персонажей этой книги.

Том стал работать над химотрипсином с известным кристаллографом Дэвидом Блоу. Химотрипсин – это

протеаза или фермент, разрезающий белки. А путь Джоан в LMB оказался тернистым. Уотсон написал

Крику, попросив того подыскать место для Джоан, но, когда та прибыла в лабораторию, Крик ответил

ей, что в настоящий момент мест нет и она может провести время за библиотечными исследованиями. К

счастью, Марк Бретчер уступил ей часть своего рабочего места, и Джоан начала путь к исключительно

важному открытию: как рибосомы правильно выбирают стартовую позицию на мРНК. В академической

среде многие важные контакты совершаются в обеденное время за Высоким столом – так в разных

колледжах называется длинный обеденный стол на подиуме, где имеют право питаться лишь

преподаватели, отличившиеся студенты и гости. Марк считал, что работы действительно уже

невпроворот, раз в штат начали принимать женщин (существовали отдельные женские колледжи,

например Гёртон или Ньюнгем), и предложил Джоан в качестве члена колледжа Гонвилл и Киз, где

работал сам. Впервые женщина получила привилегию обедать за Высоким столом, не будучи гостьей.

К концу постдокторантуры Том получил предложение работать в Беркли, но на пути домой они с Джоан

прошли собеседования в Принстоне и Йеле, оба – успешно. Том рассказывал: «Приехав в Беркли, я

положил четыре письма на стол заведующего кафедрой биохимии и спросил, есть ли возможность найти

для Джоан работу в Беркли. Он посмотрел на письма, потом на меня и сказал: “Она женщина. Женщины

не руководят собственными лабораториями, они работают в лабораториях мужей”. Тогда мы

отправились в Йель».

С тех пор они стали в Йеле звездной парой, преуспев каждый в своей дисциплине. Джоан стала

первопроходцем во многих областях молекулярной биологии, в частности открыла молекулы под

названием сплайсосомы, обрубаящие и нарезающие РНК у высших организмов перед тем, как она

считывается рибосомой. Многих почестей Джоан удостоилась прежде Тома – например, была избрана

членом Национальной академии наук. Для некоторых из нас до сих пор остается загадкой, почему

Джоан еще не удостоена Нобелевской премии.

Когда я впервые повстречал Тома в Йеле, он уже стал одним из ведущих кристаллографов своего

поколения. Дюжий Том занимался в тренажерном зале со своим другом и коллегой Доном Энглманом.

Оба носили шкиперские бородки. Поначалу Том покоробил меня своим высокомерием и пафосом, но

все объяснилось моей собственной неуверенностью; позже я осознал, что Том просто предпочитает

выражаться без обиняков. Это типичная черта выходцев со Среднего Запада; она мне знакома с тех пор, как я женился на уроженке тех краев. С годами мы с Томом крепко сдружились и, пусть в некотором

смысле всегда оставались соперниками, он всегда был вежлив со мной. Но такая прямота, особенно

вкуче с его завидными успехами в определении структур невероятно важных белков, одного за другим, кому-то были поперек горла. Говорили: «Да, с логикой порядок, если уж женился на первоклассном

молекулярном биологе». Возможно, брак с Джоан и был ему полезен, но те из нас, кто хорошо знал

Тома, также сознавали, что он ясно видит всю картину, необходимую для понимания сути того, как

информация реплицируется в ДНК, переносится в РНК и используется при синтезе белков. Он брался

практически за любые аспекты этой проблемы, хотя некоторые из этих проектов требовали

многолетнего упорного труда. Поэтому едва ли удивительно, что он решил попробовать свои силы и в

изучении рибосомы.



Рис. 8.1. Том и Джоан Стейц (публикуется с разрешения лаборатории Колд-Спринг-Харбор) Узнав, что Том и Питер решили объединиться для изучения рибосом, я поначалу всерьез обеспокоился, поскольку понимал, что они станут мне грозными соперниками. Но потом выдохнул, узнав, что они

полностью сосредоточились на субъединице 50S, взяв за основу улучшенные кристаллы Ады на

материале *H. marismortui*. Мы с Томом пересеклись на встрече в Сиэтле, и я спросил, правда ли он

собирается бодаться с Адой. Он улыбнулся и сказал: «Ну, мы надеемся разминуться как-нибудь!»

Некоторое время я также раздумывал, не опробовать ли мою стратегию определения фаз на материале

50S-субъединиц Ады, но не хотел вступать с ней в прямое соперничество, считая, что коллеги этого не

одобряют. Естественно, ни одна научная проблема никому не принадлежит.

Но на заре развития

кристаллографии белков, когда и рентгеновское оборудование, и компьютеры были достаточно

примитивны, и требовалось так много времени, чтобы собрать данные, необходимые для расшифровки

структуры, – существовала традиция: если кто-то смог получить кристаллы какого-то вещества, то их

изучение оставалось его прерогативой. Но с рибосомой все сложилось иначе: ведь она была так важна, и

столько лет прошло с момента получения ее кристаллов, а явного прогресса в расшифровке ее

структуры не наблюдалось.

Ада пользовалась поддержкой Хайнца-Гюнтера Виттмана и Джона Кендрю. Ее лаборатория находилась

рядом с синхротроном. Обществом Макса Планка для нее в Берлине было организовано получение

рибосом с последующей кристаллизацией. Институт Вейцманна выдал ей исключительно длительное

разрешение на работу в Германии, сохраняя за ней пожизненный контракт и лабораторию в Израиле.

Широкое научное сообщество тепло к ней относилось: со времен ее первого прорыва она регулярно

приглашалась на международные конференции.

Но ни ей, ни кому-либо еще из ее лаборатории не удавалось расшифровать большие и сложные

структуры. Кроме того, она не сотрудничала ни с одной группой опытных

кристаллографов. Мне эта

ситуация представлялась так: альпинист, не покоривший ни одного серьезного пика, решает возглавить

первую экспедицию на Эверест, даже не взяв с собой бывалых шерпов. Та же отчаянная упертость, благодаря которой она решалась браться за практически нерешаемые задачи в отделе Виттмана, а также

настойчивость, позволившая ей в конце концов получить хорошие кристаллы субъединицы 50S, оказалась помехой при переходе на следующий этап. Было неудивительно, что через пятнадцать лет

после первого сообщения о полученных ею кристаллах даже те, кто восхищался ее усилиями, проявляли

нетерпение.

Когда Том и Питер официально подключились к делу, я интересовался, как сообщество отнеслось к ним.

За обедом на конференции я спросил у известного британского кристаллографа Гая Додсона, что он

скажет, если Том воспользуется кристаллами, открытыми Адой, и вступит в соперничество с ней. Он без

малейших колебаний ответил, что уже пришло время другим приниматься за работу с этими

кристаллами.

Как бы то ни было, пусть у меня и была лишь маленькая группа и ограниченные ресурсы, я чувствовал, что сейчас и у меня есть шанс подключиться к этому делу. Пусть они тягаются с Адой в гонке за

субъединицей 50S, а я спокойно займу собственную нишу – субъединицу 30S. Полный решимости, я

отправился в Юту.

Глава 9

Юта. Начало

На первых порах перспектива начать в Юте все с нуля удручала. В Брукхейвене я оставил хорошо

оснащенную лабораторию с парой отличных сотрудников, а также множество симпатизировавших

коллег, которые помогли мне состояться как независимому ученому. Я привык работать один; несколько

месяцев подряд студенты и постдоки, проходя по коридору, могли наблюдать, как я распаковываю

коробки, настраиваю оборудование и пытаюсь добиться каких-то результатов.

Люди в Юте тоже оказались очень приветливыми и готовыми прийти на выручку. За год вокруг меня

сформировалась группа, работавшая над рибосомами: два аспиранта, постдок и лаборант. Были и

другие, работавшие над хроматином, в том числе Боб Датнолл. Пестрая компания. Проект, которым мы

зарабатывали на жизнь, по-прежнему заключался в проработке моего гранта от Национальных

институтов здравоохранения (NIH), полученного со Стивом Уайтом: он заключался в раскрытии

структуры отдельных белков, входивших в рибосому. Поскольку белков было много, это занятие могло

помочь нам продержаться некоторое время. К тому времени я уже был совершенно убежден, что эта

работа превратилась в затянувшееся коллекционирование, но она помогала тренировать коллег в

кристаллографии.

Первым, кто ко мне присоединился, был Бил Клемонс, крупный и высокий афроамериканец с короткой

стрижкой и большими очками. Он настаивал, что его имя правильно пишется именно с одной «л», чтобы Била было удобнее отличать от тезки-отца – дирижера оркестра Военно-морских сил США. Дядя

Била Кларенс был саксофонистом в оркестре Брюса Спрингстина; после смерти Кларенса его партию

исполняет брат Била, Джейк. Бил поступил ко мне полный как энтузиазма, так и наивного

инфантилизма. В какой-то момент он отрастил дреды и стал похож на растамана. Он показал себя

крайне общительным, любил барбекю, пиво и хип-хоп. Я, вегетарианец, почти непьющий, поклонник

классической музыки, в культурном плане был крайне далек от него, но все же каким-то образом мы

сработались.

Сначала Бил взялся за проект в рамках ротации, положенной аспирантам-первокурсникам, и за короткое

время умудрился получить кристаллы S15 небольшого рибосомного белка. К концу года ему

требовалось решить, где он собирается ближайšie несколько лет готовиться к защите кандидатской

диссертации. На тот момент моя полупустая лаборатория вряд ли могла соперничать по

привлекательности с расположенными прямо по соседству процветающими лабораториями Уэса

Сундквиста и Криса Хилла. Однако у него уже был рабочий проект S15, и благодаря этому мне удалось

уболтать его остаться.



Я сказал, что у меня он может продолжить работу над этим белком, но на самом деле я нацеливаюсь на

субъединицу 30S. Думал, что он отнесется к этому скептически, особенно когда узнает, что большая и

хорошо финансируемая группа Ады в Германии много лет не может взломать ее структуру. Меня

приятно удивило, что он загорелся этой идеей. Я предложил ему для начала взяться за пару мелких

белков, чтобы он освоил основы расшифровки структур. В последующие годы энергия и оптимизм

Бида, а также его готовность пробовать новые и нестандартные подходы оказались бесценными.

Следующим ко мне присоединился Брайан Уимберли. Он обращался ко мне с просьбой о работе еще в

Брукхейвене, но я переезжал в Юту, и поэтому он связался со мной год спустя. Диссертацию он защитил

в Университете Беркли под руководством Игнасио (Начо) Тиноко, где пользовался нетипичным методом

ЯМР (ядерно-магнитный резонанс), чтобы показать структуру фрагмента РНК в рибосоме. Работая в

постдокторантуре в Исследовательском институте Скриппса в Ла-Хойе, он занимался изучением белков, связывающихся с кальцием, но его интерес к РНК не пропал. К концу пост-докторантуры ему пришлось

выбирать между штатной преподавательской должностью в Технологическом институте штата

Джорджия и повторной постдокторантурой по изучению кристаллографии. Я был рад пригласить к себе

Брайана, имевшего реальный опыт работы с РНК, – сам я знал о РНК сравнительно немного, несмотря

на то, что из нее на две трети состоит рибосома.

Мы сразу сработались. Я рассказывал ему, какое отличное и безопасное место город Солт-Лейк-Сити, но

когда на следующее утро мы вышли на улицу, то обнаружили побитые стекла на машинах. Я

заволновался, что Брайан захочет уехать, но, к счастью, Вера пригласила его на прогулку в холмы вокруг

Солт-Лейк-Сити, где они прекрасным весенним утром смотрели на красоты

дикой природы. Брайану

нравились пешие прогулки и отдых на свежем воздухе, поэтому вопрос о переезде для него был решен.

Затем присоединиться к моему коллективу захотел Джон Маккатчен – смысленный, дерзкий и

амбициозный студент из Висконсина. Я думал, что он мог бы начать работать вместе с Брайаном над

кристаллизацией рибосомного белка, связывающегося с небольшим, четко определенным фрагментом

РНК, но он вскоре счел эту работу слишком простой и быстро решил хоть костью лечь, но потрудиться

над расшифровкой 30S. Определенно, тот факт, что ни Бил, ни Джон особо не разбирались ни в

кристаллографии, ни в рибосомах, только помог мне убедить их, что это отличный диссертационный

проект.

Рис. 9.1. Лаборатория автора в Юте. На снимке: автор, Джоанна Мэй, Боб Датнолл, Брайан Уимберли, Джон Маккатчен и Бил Клемонс (публикуется с разрешения Исао Танаки) Проблема была в том, с чего начать. Кристаллы субъединицы 30S, о получении которых впервые

сообщила советская группа Гарбер, были взяты от *Thermus Thermophilus*. Но с момента их получения

минуло почти десять лет, и по-прежнему не удавалось добиться достаточно хорошей дифракции, чтобы

рассмотреть их атомную структуру.

Размышляя о том, как можно доработать эти кристаллы, я вспомнил лекцию Иоахима Франка, прочитанную в Виктории. Он не только показал

изображения целой рибосомы с тРНК, но и

продемонстрировал, что контуры субъединицы 30S, рассмотренные в составе рибосомы и отдельно, слегка отличаются. Напрашивался вывод, что ее молекулы гибкие. Субъединицу описывали в

антропоморфном ключе; говорили, что у нее есть «головка», соединенная с основной частью, «телом», тонкой «шейкой». Причем отличия наблюдались именно в «головке» – она как будто колыхалась. Такая

подвижность головки критически важна для того, чтобы тРНК могли передвигаться по рибосоме. Но

гибкость – проблема для кристаллографии, ведь необходимо, чтобы все молекулы укладывались в

кристаллической решетке одинаково. Возможно, думал я, чтобы синтезировать качественные кристаллы

субъединицы 30S, надо как-то зафиксировать головку.

В рибосоме есть белок, помогающий ей начать движение по мРНК с нужной позиции, который

называется фактором инициации 3 или IF3. Он должен прикрепляться между головкой и телом

молекулы. В мой последний год в Брукхейвене мы как раз расшифровали его структуру, поэтому именно

о нем я и думал. Я предложил Джону Маккатчену заблокировать субъединицу 30S, прикрепив к ней IF3, а затем попробовать ее кристаллизовать.

Мы с помощью Боба Датнолла на хроматографической колонке очистили субъединицы 30S, в частности

от ферментов-рибонуклеаз и протеаз, которые могли повредить рибосому, разлагая ее РНК или белок.

Это было важно по двум причинам: в таком состоянии субъединицы 30S могли неделями покоиться в

капельках, причем в процессе удалялся рибосомный белок S1, связанный с рибосомой слабее, чем

остальные белки. В результате у нас получались очень чистые образцы 30S.

Сначала мы решили проверить (опираясь на имеющиеся знания), достаточно ли хороши субъединицы, чтобы вообще кристаллизироваться. Мы стали добавлять белки, чьи структуры уже были расшифрованы, и постепенно выстроили модель субъединицы из кусочков. За пару месяцев мы воспроизвели исходные

кристаллы советской группы. Сначала они получились мелкими, а некоторые первичные тесты

показали, что при дифракции они дают картинку с очень низким разрешением, хуже, чем самые

качественные образцы, полученные к тому моменту. Но постепенно кристаллы становились крупнее.

Как раз в то время нас со Стивом Уайтом пригласили в Швецию на собрание по структурным аспектам

синтеза белков – то есть по структурам всех веществ, связанных с рибосомами. Организатор

конференции Андерс Лильяс сотрудничал с Марией Гарбер, изучая структуры отдельных рибосомных

белков, и они были дружественными соперниками нам со Стивом. Хотя работа мне уже наскучила, выдавалась возможность съездить туда и посмотреть, что происходит. На мероприятии ожидалась не

только Ада, но и Питер, так что я мог взглянуть, на каком этапе сейчас находится соперничество. Была и

другая причина поехать туда: я мог снова побывать в LMB в Англии по

пути в Швецию. Это был не

ностальгический визит вежливости – я хотел проверить, удастся ли там поработать.

В то время я чувствовал вдохновение и страх. Что будет, если придется потратить целые годы или мои

идеи не сработают? Исследования на базе университета зависят от грантов, а грант действителен всего

несколько лет, после чего его необходимо обновлять.

Как правило, такие гранты финансируются NIH после рецензии совета из десяти или более экспертов в

определенной дисциплине. Теоретически это отличный способ обеспечения науки, и до сих пор он

работает исключительно хорошо. Один ученый сравнил эту систему с рестораном: вы же не хотите

зайти на кухню и посмотреть, как готовятся блюда. С такими экспертными советами есть две проблемы.

Во-первых, они слишком консервативны и с трудом поддерживают смелые оригинальные предложения, отдавая предпочтения пошаговым проектам, работа над которыми представляется осуществимой. Было

бы неплохо организовать такой совет, как суд присяжных: пригласить туда обладателей грантов. Другая

проблема такова: каждый экспертный совет получает более тысячи предложений, по пятьдесят страниц

каждое. Практика показывает, что внимательно их прочитывают лишь два представителя совета (так

называемые первичный и вторичный рецензенты). Достаточно одному из рецензентов высказаться о

предложении без энтузиазма – и оно, в сущности, обречено. Однажды, когда я попытался возразить

первичному и вторичному рецензентам и спасти предложение, все остальные просто выставили ему

среднюю оценку, то есть все равно отклонили его. Поэтому хотя на бумаге этот процесс и кажется

честным, на практике он бывает произволен.

Поработав в таких советах, я мог себе представить, как будет воспринято мое предложение о рибосоме.

У меня не было кристаллов; *мне всего лишь казалось, что у меня есть идея*, как их получить. При том, что хорошо финансируемая немецкая группа за много лет не смогла расшифровать структуру рибосомы, имея хорошие кристаллы. Мне прямо слышались сдавленные смешки, которые будут прокатываться по

залу, пока мое предложение летит в мусорную корзину. Был и другой вариант: перебросить часть

средств с уже имеющихся у меня грантов на сторонний проект; многие ученые именно так поступали с

наиболее творческими из своих затей. Но, учитывая факт гонки и необходимость полностью

сосредоточиться на проекте, я не думал, что такая стратегия будет жизнеспособна. Кроме того, если бы

идеи не сработали, я потерял бы мои гранты, рискуя карьерой. В каждом научно-исследовательском

институте найдутся люди, чьи работы остались без финансирования, а сами эти ученые остались

сотрудниками второго сорта, которых отдел пытается выжить или маргинализировать.

Но LMB была устроена иначе. Там понимали, что на решение некоторых задач может требоваться много

времени и человеческих ресурсов. Я вновь написал Ричарду Хендерсону, к тому времени ставшему

директором LMB. На этот раз у меня для них было конкретное предложение. Ричард ответил, что был

бы рад видеть меня.

Визит в Кембридж не походил ни на одно собеседование, в котором мне доводилось участвовать. Во-

первых, речь о приеме на работу не шла. Во-вторых, там никогда не обсуждали ни одной из таких

типичных вещей, как рабочее место, оборудование или, боже упаси, зарплата. Я просто рассказал о

структурах тех разнообразных рибосомных белков, которые нам удалось расшифровать. Затем целый

вечер мы откровенно обсуждали рибосомы с Ричардом и Тони Кроузером, который тоже был

прославленным специалистом по электронной микроскопии и стал созаведующим Отдела структурных

исследований. Мы поговорили о том, кто чем занимается, почему в этой нише застой, сложности какого

рода мне могут встретиться и как, на мой взгляд, нужно картировать 30S. Подобный свободный

интеллектуальный обмен мнениями был нетипичен для собеседования. «Давайте будем на связи», – был

их вердикт. Несмотря на такой уклончивый ответ, я отправился в Швецию с ощущением, что

изложенная мною идея не безумна.

Многие научные встречи проводятся в отдаленных местечках, чтобы люди действительно занимались

наукой, а не отвлекались на шопинг или осмотр достопримечательностей. Таковой была старомодная

деревушка Телльберг на берегах озера Сильян в Даларне, к северу от Стокгольма. Андерс Лильяс там

вырос и знал уютный курортный отель, подходивший для проведения конференций с сотней участников.

Крупный веселый Андерс с манерами космополита все равно оставался привязан к своему

традиционному провинциальному воспитанию (выйдя на пенсию, он вернулся в фамильный дом в

Телльберге). Андерса знали практически все, кто занимался изучением рибосом. Его сила была в том, что он стремился видеть в людях самое лучшее и хотел, чтобы они отвечали ему тем же. Однако в

ближайшие десять лет его дипломатический талант ожидала суровая проверка.

Мне впервые предстояло услышать рассказ Питера о том, что йельская группа собирается делать со

своими кристаллами: данные какого рода у них уже были и как они собирались получать фазы,

критически важные для определения структуры. При работе с обычными белками хватало всего одного

тяжелого атома, чтобы дать сигнал, хорошо различимый на картах Паттерсона и содержащий пиковые

значения, соответствующие расстояниям между различными тяжелыми

атомами в элементарной ячейке

кристалла. Но чем крупнее молекула, тем незначительнее становится сигнал от тяжелого атома на фоне

всего белка. Поэтому, приступая к работе со сравнительно крупными молекулами, ученые пытались

использовать кластеры тяжелых атомов – это небольшие неорганические молекулы, содержащие

несколько расположенных вплотную друг к другу атомов тяжелого металла, как правило тантала или

вольфрама. При низком разрешении несколько атомов такого кластера действуют на снимке как единый

«сверхтяжелый» атом, давая сильный сигнал. Такие кластеры уже использовались, например, для

расшифровки строения ядра нуклеосомной частицы или крупного фермента рубиско, играющего

ключевую роль в связывании углерода растениями. Но субъединица 50S гораздо крупнее любой из этих

молекул, и к ней Ада планировала применить большие вольфрамовые кластеры, содержащие до

тридцати атомов.

Из выступлений Ады в Виктории и Сиэтле явно не следовало, что в ее кристаллах удалось связать

кластер тяжелых атомов с рибосомными субъединицами. Но такое свидетельство появилось в

Тельберге в докладе Питера: на его картах Паттерсона четко просматривался гигантский сферический

сгусток.

Этот результат требовалось подтвердить с помощью независимого метода. Питера явно впечатлили

карты рибосомы, сделанные Иоахимом Франком через электронный микроскоп, и он думал взять их за

образец для анализа данных кристаллов 50S. Этот метод «молекулярное замещение» заключается в

измерении интенсивности пятен по рентгенографическим данным. Однако без сведений о фазе не

удастся восстановить объемную структуру молекулы. Вспоминая метод с тяжелыми атомами, изобретенный Максом Перуцем с коллегами для получения фаз, предположим, что найдется некая

«тестовая» молекула с известной структурой, которая уложится в кристалле и позволит вычислить

дифракционный узор. Можно постепенно складывать ее фазы со значениями интенсивности и

приближаться к правильной структуре. Некоторые ученые, например Стив Харрисон, ранее

пользовались объемными изображениями с электронного микроскопа в качестве отправной точки при

расшифровке структур некоторых вирусов.

На встрече Питер показал, как его группе удалось использовать одну из карт Иоахима и определить

положение субъединицы 50S в кристаллах. Приблизительные фазы из этого опыта позволили

спрогнозировать пик, уже виденный на картах Паттерсона. Получившаяся в результате

рентгенографической обработки карта 50S имела низкое разрешение, но выглядела узнаваемо. То есть

стратегия действовала.

Затем взяла слово Ада. Она начала с демонстрации данных по 50S, где показала, что характеристики

клетки, рассчитанные по расстоянию между повторяющимися элементарными ячейками кристалла, меняются в зависимости от того, как выполняется сбор данных. Ада назвала кристаллы непригодными

для работы, подразумевая, что йельская группа впустую тратит время. От меня не ускользнула

комичность этой ситуации: она отвергала кристаллы, разработанные ее же группой, а ученые из Йеля

были только рады с ними работать.

Я был сторонним наблюдателем при этом соперничестве за субъединицу 50S и чувствовал себя

расслабленным... До тех пор, пока Ада не сказала, что ей удалось получить и субъединицу 30S, связывавшуюся с кластером тяжелых атомов и поэтому дававшую хорошую дифракцию. Вероятно, она

искала производную молекулу с тяжелым атомом, и одна из таких молекул позволила стабилизировать

субъединицы 30S, благодаря чему они стали лучше упорядочиваться в кристалле. Затем она показала

дифракционный узор со множеством пятен. Я не мог поверить тому, что видел и слышал. Я-то думал, что нашел себе тихую гавань для исследований, а оказалось, что иду в лобовую атаку с Адой, не будучи

уверенным в качестве своих кристаллов. В течение всей оставшейся встречи я был в смятении. Во время

перерыва мы со Стивом Уайтом вышли прогуляться в близлежащий лес, компанию нам составили Ада,



Франсуа Франчески, а также японский кристаллограф Исао Танака, так что мне пришлось делать

хорошую мину.

Я размышлял над этой ситуацией во время обратного авиарейса в Юту, казавшегося непереносимо

долгим. В какой-то момент подумал, а не сдаться ли, но затем осознал, что хорошие кристаллы

субъединицы 50S Ада получила уже много лет назад, но до сих пор их не расшифровала. Йельская

группа показала, что кластеры тяжелых атомов отлично подходят для получения карт с низким

разрешением, но при переходе к высокому разрешению такой кластер уже не действует как единый

сверхтяжелый атом. Поэтому моя идея с использованием отдельных атомов и синхротрона для

расшифровки структуры с опорой на аномалии рассеяния по-прежнему казалась единственным верным

путем к получению модели с высоким разрешением, которая позволила бы воссоздать атомное строение

рибосомы.

В конце концов, меня по-настоящему мотивировало осознание того, что расшифровка структуры

рибосомы и есть наиважнейшая цель во всей моей дисциплине. Казалось, что передо мной открывается

узкое окно возможностей, и, поскольку я четко представлял, как подступиться к проблеме, было бы

ошибкой сдать сейчас, узнав об этих новых наработках. В конце концов, даже если бы моя группа и не

стала одной из первых, которой удалось бы расшифровать атомную структуру, рибосома оставалась

столь сложным механизмом, что для ее понимания требовалось бы уточнить множество структур на

разных этапах процесса. На долгие годы хватило бы интересной работы, и, чтобы встретить эти годы во

всеоружии, мне следовало начать исследования как можно раньше. Особенно когда выяснилось, что в

прямую конкуренцию с крупной и хорошо финансируемой группой Ады вступаю именно я, а не

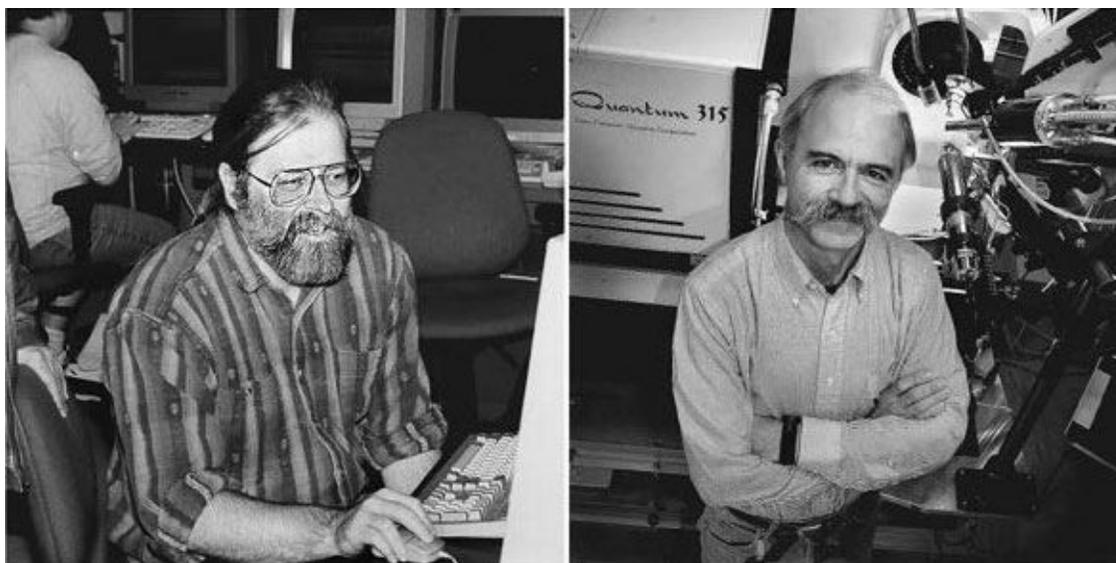
йельская команда.

Рис. 9.2. На конференции в Телльберге: Ада Йонат, Стив Уайт, Франсуа Франчески и автор (публикуется

с разрешения Исао Танаки)

Я чувствовал, что должен рассказать Ричарду об изменившейся ситуации. К счастью, его это

совершенно не беспокоило. Он считал, что мои позиции как минимум не хуже, чем у других: учитывая, как много разных структур я уже успел расшифровать, я обладал солидным опытом, чтобы взяться за



такую сложную задачу. И добавил, что свободных мест в LBM сейчас нет, но как только это произойдет

– со мной свяжутся.

Учитывая, что Ада уже получила улучшенные кристаллы, мы не могли позволить себе дожидаться

ответа из LMB. Я рассказал коллегам из моей лаборатории о встрече в Телльберге, и мы на всех парах

двинулись вперед. Нам предстояло сокращать вероятность проигрыша. В-первых, нужно было

продолжать исследование кристаллов 30S и смотреть, к чему они нас приведут. Возможно, нам удалось

бы стабилизировать их, повторив достижение Ады. Другая часть нашей стратегии заключалась в

попытке зафиксировать их при помощи IF3, чтобы посмотреть 30S в динамике, например при

связывании с белком, необходимым для запуска трансляции. К счастью, эта идея не обязана была

оказаться рабочей, иначе я бы ждал до сих пор.

Рис. 9.3. Малкольм Кейпел (публикуется с разрешения Малкольма Кейпела) и Боб Свит (публикуется с

разрешения Брукхейвенской национальной лаборатории)

Сперва нам требовалось проверить, насколько хороши имеющиеся у нас кристаллы. Я отправился в

Брукхейвен собирать данные для другого проекта с помощью пучка синхротронного излучения на

аппарате Боба Свита и привез несколько замороженных кристаллов субъединицы 30S. Мы решили

рассмотреть их на соседнем аналогичном приборе (с более интенсивным облучением), которым

заведовал мой старый друг и коллега Малкольм Кейпел. Малкольм – здоровый парень с пышной

кустистой бородой и длинными волосами, завязанными в хвост, вырос в семье мормонов в Юте, но, несмотря на консервативное воспитание, не был набожным: любил пиво, шумные компании и крепкие

словечки, которые употреблял оригинально и творчески. Между нами завязалась дружба, потому что в

Йеле мы работали над одним и тем же проектом, связанным с нейтронами (хотя и с разницей в

несколько лет), а также поддерживали знакомство через его жену Сью Эллен Герчман, которая была

моей лаборанткой в Брукхейвене.

Я знал, что Малкольм интересуется рибосомами, и доверял ему как старому другу и коллеге. Так что я

рассказал ему о нашем проекте, и он ответил, что поможет нам чем сможет. Мы сделали на аппарате

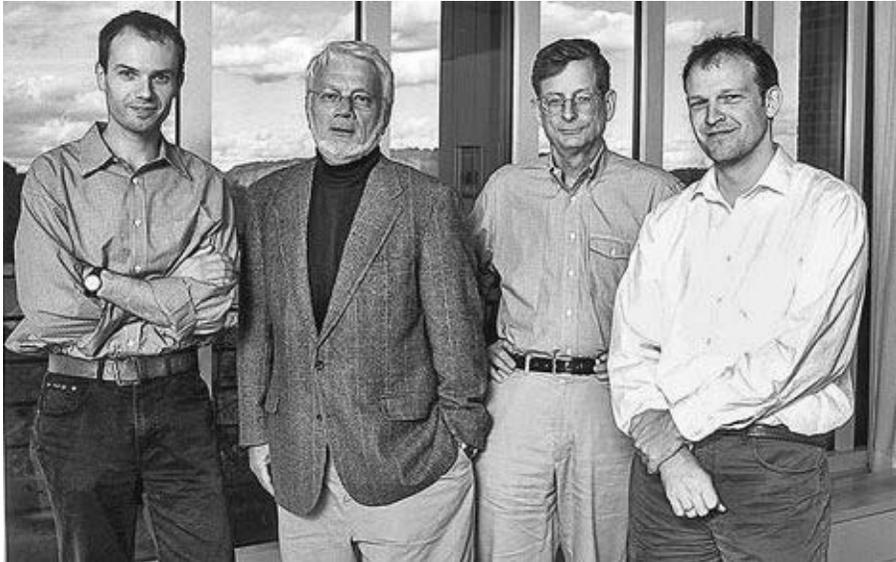
тестовые снимки множества кристаллов, и хотя начало казалось многообещающим, дифракционные

пятна получились в невысоком разрешении.

Это было особенно досадно, так как незадолго до того Не-над Бан успешно собрал данные на аппарате

Боба Свита. Умный и симпатичный хорват Ненад обладал мальчишеской физиономией и подкупающей

улыбкой. Он работал в аспирантуре под руководством Алекса Макферсона в Калифорнии, а затем



поступил в постдокторантуру в лабораторию Тома Стейца. Узнав во время собеседования, что Том хочет

взяться за расшифровку рибосомы, Ненад сразу воодушевился, поскольку интересовался ею еще со

школы. Ненад рассказал мне, что больше всего его страшили не вызовы, с которыми придется

столкнуться при решении этой сложнейшей проблемы, а такой поворот, при котором Том успел бы

отдать этот проект кому-то еще, если бы Ненад случайно опоздал к нему на несколько месяцев.

Когда я подошел к аппарату Боба, последнее дифракционное изображение, полученное Ненадом на

материале кристаллов 50S, еще было на экране – и сердце мое упало. В отличие от нашей слабой

картинки, здесь просматривались четкие дифракционные пятна до самых краев экрана, несмотря на

сравнительно низкую интенсивность облучения. Кроме того, меня пугала и степень уверенности

встретившегося мне Ненада: он спешил на паром, уходящий в Нью-Хейвен, и спросил меня, не могу

ли я вынуть из аппарата магнитную ленту с записанными данными эксперимента, когда обработка

закончится. Казалось, его ни чуточки не волнует, что я могу там что-то подсмотреть.

Вскоре после этого мне стало известно, что йельская группа преодолела порог разрешения в 10

ангстрем. По итогам этой работы они опубликовали статью в журнале *Cell*, где на их картах

просматривался фрагмент РНК в виде двойной спирали, обладавший правой хиральностью. Они весьма

точно отметили, что на их карте показаны «плотностные характеристики, ожидаемые по результатам

предыдущих структурных исследований», а далее написали, что эта работа «представляет собой важный

плацдарм для развития работ по получению структуры рибосомы в более высоком разрешении»[16].

Я заметил в списке авторов и Поуля Ниссена, еще одного выдающегося молодого кристаллографа, присоединившегося к этой команде после работы в университете датского города Орхус – там он

расшифровал очень важную и сложную структуру одного комплекса, доставляющего аминокислоты в

рибосому, который состоит из РНК, прикрепленной к ней аминокислоты и белкового фактора элонгации

трансляции EF-Tu. Оставалось надеяться, что йельская штурмовая группа не скоро выйдет на мою идею

о том, как быстро получить снимки с высоким разрешением. Мы сильно отставали, и нужно было

поднажать.

Рис. 9.4. Йельская команда, исследовавшая субъединицу 50S: Ненад Бан, Том Стейц, Питер Мур и

Поуль Ниссен (публикуется с разрешения Тома Стейца)

Чтобы проверить нашу идею о фиксации субъединицы 30S, сделав из нее комплекс с IF3, я связался с

Иоахимом Франком и предложил совместно поработать. В любом случае опыт работы с электронным

микроскопом позволил бы нам судить, работает ли идея. К тому же йельская группа уже пользовалась

картами с электронного микроскопа. На тот момент Иоахим еще не знал всех подробностей о

связывании IF3 с 30S, но согласился помочь и поручил своему постдоку Раджу Агравалу

присоединиться к Джону Маккатчену для решения этой задачи. Вскоре Джон получил подходящий

комплекс и отправился с Раджем в Олбани.

Тем временем наши кристаллы получались все крупнее. На самом качественном из них удалось достичь

разрешения примерно в 5 ангстрем. Боб Свит сообщил, что у него появился новый аппарат еще более

высокой интенсивности. Я поспешил установить там кристалл – и меня чуть удар не хватил! Он давал

разрешение почти до 4 ангстрем, четкие дифракционные пятна

расходились почти до самых краев

детектора! Пятна под высокими углами раньше получались бледными из-за недостаточной

интенсивности пучка синхротронного излучения. Опыт показал, что кристаллы хороши даже без IF3

или кластера тяжелых атомов. Возможно, все, что требовалось сделать, – удостовериться в их чистоте и

однородности, убрав вариабельный белок S1. Мы выращивали их медленно (неделями) при низкой

температуре 4 °C, и, возможно, поэтому кристаллы получились лучше. Так мы нагнали остальные

группы. Оставалось понять, что делать дальше.

Глава 10

Возвращение в Мекку

Спустя некоторое время после возвращения из Швеции мне ни с того ни с сего позвонила Ада. В

Телльберге я описывал полученную нами структуру S15, и Ада спросила, может ли она упомянуть эти

результаты в обзоре, который готовит. Я подумал, что это странная причина звонить мне. Такой вопрос

легко можно было решить по электронной почте. Я сказал, что вскоре собираюсь сделать публикацию

об этой структуре, и она, конечно же, сможет на нее сослаться. Затем я довольно ехидно изрек: «Ладно, Ада, приятно было с вами поговорить».

«Есть еще один вопрос», – сразу же ответила она, переходя к реальной причине звонка. Сказала, что ей

известно о нашей работе над субъединицей 30S. Я не собирался обсуждать с ней, на каком мы

находимся этапе, но и открыто врать не хотелось. Поэтому, в клинтоновском духе (я имею в виду Билла, а не Хиллари), я сказал: «Да, мы над этим думаем». В конце концов, мы действительно *думали* об этой

субъединице день и ночь. Ада добавила, что им удалось добиться значительного прогресса и на ее

картах уже распознаются белки, чьи структуры мы расшифровали в отдельности. Если у нас есть новые

идеи, то она готова их с нами обсудить. Я вежливо ответил, что пока мы хотели бы попробовать сами и

понять, как далеко приведут нас наши идеи. На тот момент я еще не знал, что как раз тогда она нанесла

неожиданный визит в Йель и тоже предлагала сотрудничество Питеру Муру.

Коллаборации складываются лучше всего, когда в них участвуют хорошие друзья: им нравится работать

вместе, и они полностью доверяют друг другу. Также все может получиться, если их опыт позволяет им

дополнять друг друга, и вместе они берутся за проблемы, с которыми не справились бы в одиночку. Еще

сотрудничество предполагает готовность полностью разделить и контроль над проектом, и лавры, причем не всегда справедливо. На тот момент ни я, ни йельская группа не были заинтересованы в

сотрудничестве с кем бы то ни было.

Звонок Ады вверх меня в панику. Очевидно, мне не стоило вести себя столь прямолинейно. А что она

имела в виду, говоря, что может распознать на своих картах структуры расшифрованных нами белков?

Если это действительно было так, то она, вероятно, настолько нас опережала, что нам и дергаться не

стоило. В растерянных чувствах я вышел в коридор и направился к коллеге Крису Хиллу. Он рассмеялся

и сказал, что, получив отличные карты, никто не побежит звонить конкуренту, чтобы рассказать о них.

Мне полегчало, однако подтвердился факт соперничества, которого я с самого начала старался избежать.

Наконец написал Ричард Хендерсон, что появилось место для меня. Вдруг я оказался перед труднейшим

выбором: поставить на карту все, отправиться в LMB и сосредоточиться на одной цели или, оставаясь в

Юте, подстраховать свои ставки менее рискованными проектами. Но эти проекты тормозили бы

исследования по 30S, а теперь, когда соперничество накалялось, я чувствовал, что должен бросить на

30S все силы. Иначе я просто наблюдал бы, как моей цели достигают другие, и сожалел бы об этом всю

оставшуюся жизнь.

Нам с Верой нравилось жить в Юте, а я крепко сдружился со многими коллегами. Какое-то время меня

терзали сомнения. Затем я решил спросить совета у двух человек, которых особенно уважал. Первым

был Питер Мур. Я не сказал ему о 30S, но спросил, как ему кажется, разумно ли уехать в LMB? Он

сказал, что Юта – прекрасное место, но LMB уникальна, и если у меня есть шанс попасть туда, то мне

стоит всерьез его обдумать.

Вторым был Стив Харрисон из Гарварда, один из виднейших структурных биологов своего поколения.

Он ворвался на это поприще, будучи еще совсем молодым, и взялся за проблему, казавшуюся на тот

момент неподъемной: расшифровку структуры целого вируса. Компьютеры тогда были примитивными, синхротронов не было. Кроме того, он проявил смелость и в личной жизни: открыто заявил о своей

гомосексуальности. Думаю, тогда он и помыслить не мог, что когда-нибудь вступит в официальный брак

с Томми Кирхгаузенем, известным гарвардским клеточным биологом.

Стив славился своей прямоотой. Он публично назвал пустой тратой времени и денег проект по

космической кристаллизации, который предполагал отправку белковых растворов на космическую

станцию, чтобы получить более качественные кристаллы при нулевой гравитации. Как-то раз он начал

консультационное совещание в Брукхейвене с выговора, адресованного директору синхротрона за то, что тот якобы указывал биологам, как тем ставить опыты. Я чувствовал, что если и найдется кто-то, кто

без обиняков скажет мне, что ехать в LMB для работы над рибосомами – плохая идея, то это будет

именно Стив. Но он считал, что конкуренция пойдет на пользу всей дисциплине, и теперь, когда другие, например Том и Питер, подключились к делу – почему бы и мне так не поступить. Он посоветовал мне

подумать, что такого мне может дать LMB, чего нет в Юте.

На тот момент я еще не знал, что Стив был хорошим другом Ады, поэтому его напутствие лишний раз

свидетельствовало об объективности его совета. Со временем мы сдружились. Поскольку Стиву

нравится классическая музыка, он познакомился с моим сыном Раманом и иногда поддерживал его

(сейчас Раман – виолончелист).

В конце концов, после долгой прогулки мы с Верой приняли решение оставить в Америке наши семьи, в

том числе выросших детей, и отправиться в Англию, где я, соглашаясь на значительное снижение

зарплаты, стану работать в LMB и всецело займусь изучением рибосомы. На протяжении всей моей

карьеры Вера исколесила вместе со мной США. Она работала на дому художницей и автором, но всякий

раз ей приходилось покидать насиженное место, бросать дом и друзей. Она согласилась сделать это еще

раз, если я чувствовал, что это важно. Но сказала, что этот переезд – последний. До сих пор она всегда

держала слово.

Дана Кэрролл, взявший меня на работу всего несколькими годами ранее, не скрывал, насколько

потрясен этой новостью. Он сразу предложил мне прибавку к зарплате, из-за чего светившее мне

снижение жалования стало еще болезненнее; но в глубине души он

понимал, что дело не в деньгах. В

конце концов он, Уэс и Крис поддерживали меня, даже после того, как я сообщил об уходе. Я

чувствовал, что они не злятся, а наоборот – болеют за меня.

Но нужно было добиться максимального прогресса за время, оставшееся у меня до переезда. Брайан

Уимберли успел расшифровать две структуры, в том числе – важного рибосомного белка, связывающегося с фрагментом РНК. К этому моменту его постдокторантуру уже можно было считать

успешной, и он тоже без остатка посвятил себя проекту по изучению 30S.

Затем предстояло определиться, как получить все соединения, нужные для извлечения первичной

структуры из кристаллов. Я собирался перебрать таблицу Менделеева и отыскать все металлы, которые

могли бы давать сильный аномальный сигнал в рентгеновском спектре на синхротроне. В основном я

обращал внимание на лантаноиды, например гольмий, иттербий, европий и т. п. Чтобы использовать эти

элементы для получения фаз и, следовательно, карт, сначала требовалось определить, где они

связываются с кристаллом. Существовали вычислительные методы, теоретически позволявшие

локализовать эти атомы напрямую, но их еще никогда не применяли для решения подобной задачи.

Йельская группа уже продемонстрировала, что как минимум один кластер тяжелых атомов удастся

рассматривать на картах Паттерсона. Хотя от него получались лишь фазы с низким разрешением, отталкиваясь от этих фаз, можно было обнаруживать и местоположение других атомов, например

лантаноидов. Поскольку между нами уже шла гонка, я чувствовал, что должен подстраховаться.

Поэтому, как и Ада, а за ней – Том и Питер, я написал Майклу Поупу, химику-неорганику из

Университета Джорджтауна, и попросил у него образцы соединений с кластерами вольфрама. Он

отнесся ко мне очень приветливо и предоставил весь ряд таких соединений в виде неорганических

молекул, содержавших от одиннадцати до тридцати атомов вольфрама. Вполне возможно, он удивился

столь внезапному интересу к соединениям вольфрама со стороны различных кристаллографов, о

которых он, вероятно, никогда не слышал. Еще мне удалось получить бромид тантала от Гунтера

Шнайдера из Стокгольма, использовавшего это соединение для расшифровки крупного белкового

комплекса. Наука действительно зависит от добродушия незнакомцев.

Стратегия была ясна. От одного из этих кластеров (или от карты, сделанной на электронном

микроскопе) я мог получить фазы с низким разрешением, как это сделали в Йеле. Затем, воспользовавшись этими фазами для обнаружения в кристалле атомов, дававших сильный аномальный

сигнал, я мог постепенно проложить путь к фазам с более высоким разрешением и пускаться в гонку. В

конце концов мои расчеты уже показывали, что сигнал должен оказаться достаточно сильным. Но эти

сигналы предполагали примерно такую дифракцию, которую мы получаем от типичного белка, и

дифракция от 30S должна была выйти гораздо слабее. Поэтому я вдруг понял, что не уверен в

работоспособности этого метода. Пришлось ставить опыт и просто надеяться, что данные на выходе

получатся достаточно качественными.

Более надежную альтернативу я заметил, когда вышла статья о структуре крупнейшего фрагмента

РНК, расшифрованного на тот момент. Том Чек показал, что участок РНК (рибозим) может

самостоятельно расщепляться без участия фермента. За это открытие Том удостоился части

Нобелевской премии. Постдок Тома, Дженнифер Дудна, начала проект по определению этой структуры

у себя в лаборатории в Боулдере, а затем продолжила в Йеле, когда стала там штатной

преподавательницей.



Рис. 10.1. Дженнифер Дудна и Джейми Кейт (публикуется с разрешения Джейми Кейта) Дженнифер защитила кандидатскую диссертацию под руководством Джека Шостака в Гарварде, где

занималась изучением катализа РНК. После постдокторантуры у Чека она отправилась в Йель, где

продолжила делать успехи, а затем ее ждала завидная карьера в Беркли. В последние несколько лет она

покорила весь мир, благодаря своему участию в разработке метода редактирования генов CRISPR-Cas, за что уже получила множество наград и, возможно, получит Нобелевскую премию. С учеными такое

бывает нечасто, но однажды она появилась в журнале *Vogue*. Аспирант Джейми Кейт, который стал

вместе с ней работать над проектом в Колорадо, последовал за ней в Йель. И не просто последовал, они

стали звездной парой, как Том и Джоан.

В своей статье Джейми и Дженнифер не только описали MAD-метод, который я планировал применить

для исследования субъединицы 30S, но и предложили компонент намного лучше лантаноида. Это был

гексааммин осмия, который ранее никто не использовал для получения фаз кристаллических структур

больших молекул. Выяснив, как это соединение связывается с молекулой РНК, я определил, что у него с

рибосомой будут десятки таких «стыковочных точек», чего не скажешь о лантаноидах, которые могут

соединиться с РНК в десяти, максимум двадцати местах. Поэтому сигнал от гексааммина осмия должен

был получиться гораздо лучше.

Увы, в коммерческой продаже его не было. В статье авторы указали, что получили вещество от Генри

Таубе, известного химика-неорганика из Стэнфорда. Я написал Таубе, но здесь удача оказалась на

исходе. Он ответил мне лаконичным и несколько гневным письмом, в котором сообщил, что вещества у

него не осталось, а поскольку грант его ликвидирован, у него нет средств на пополнение запасов. Я, физик-теоретик, подавшийся в биологи, определенно не мог синтезировать его самостоятельно. Но, к

счастью, наука делается благодаря отзывчивости не только незнакомцев, но и друзей.

В данном случае на помощь пришел наш друг Брюс Бруншви́г. Мы с Верой познакомились с Брюсом и

его женой Карен в Брукхейвене. Они понравились мне с первого взгляда. Брюс, выросший в

Филадельфии, обладал чувством юмора на грани фола, какое бывает у евреев с Восточного Побережья; эту его черту я особенно обожал. Мы стали (и остаемся) очень близкими друзьями – отчасти потому, что

у нас многое получилось, а также потому, что наши дети росли вместе и ходили в одну школу. Они жили

в паре кварталов от нас, мы часто выезжали вместе погулять на выходные, и в такие вылазки нам с

Брюсом больше всего запомнился долгий расслабленный отдых после обеда.

В отчаянии я обратился к Брюсу, бывалому химику-неорганику, и спросил, не смог бы он добыть мне

немного гексааммина осмия. Он посмотрел на реакцию синтеза и сказал, что, возможно, справился бы с

этим за пару недель с помощью лаборанта. Он не изменил себе и отказался обозначиться соавтором

статей, которые позже меня прославили, назвав свой вклад обычным синтезом. Другие получали

соавторство и за меньшее, а его помощь спасла меня от провала на пути к успеху.

Итак, я, наконец, собрал все соединения, которые, как я считал, понадобятся для выяснения структуры

кристаллов. Сотрудничество с Иоахимом и Раджем по проекту IF3 также продвигалось хорошо, и вскоре

мы картировали на электронном микроскопе 30S, а также получили первичные фазы. Постоянно

пополняя запас кристаллов, которые медленно росли в холодном помещении, мы были готовы к

прорыву.

Пока все это происходило, я узнал шокирующий факт. Среди моих коллег в Юте была Бренда Басс, совершившая важные открытия в модификации мРНК. Вскоре после прибытия в Юту я узнал, что она

состоит в отношениях с Гарри Ноллером, биохимиком, который прославился своими исследованиями

рибосомной РНК. Помню, меня это достаточно удивило, как минимум потому, что от Юты до Санта-

Крус путь неблизкий; думал, что Гарри еще достаточно повезло, что такая женщина, как Бренда, вступила с ним в долгосрочные отношения. Но я не возвращался к этим мыслям до тех самых пор, пока

не оказался на пикнике у Бренды, где встретил Гарри. Мы разговорились, и он упомянул, что они

работают над кристаллами рибосомы. Кристаллами! Как Гарри, биохимик без образования в

кристаллографии, мог взяться за целую рибосому? Оказалось, что он взял на работу супругов

Юсуповых – Марата и Гульнару, входивших в состав той самой первой советской группы, которой

удалось получить первые цельные кристаллы рибосомы от бактерии *Thermus*. После того как

закончился их контракт в Страсбурге, Юсуповы переживали, что оказались в стороне от работ по

кристаллографии рибосом.

Поэтому, когда Гарри опубликовал статью о том, что может с нуля собрать головку субъединицы 30S из

отдельных белков и фрагмента РНК, Марат написал Гарри и спросил, может ли он приехать и

поработать над структурой этого элемента субъединицы 30S. Тогда у Гарри появилась идея заняться

целой рибосомой.

Юсуповы воодушевились и переехали в Санта-Крус. Марат говорил мне, что они сотрудничают с неким

известным ученым, имевшим опыт в расшифровке сложных структур. Действительно, предпочитая не

распространяться об этой работе, Гарри нанял молодого и амбициозного постдока – Джейми Кейта

собственной персоной. Хотя на первых порах я отказывался это признавать, потом я понял, что Джейми

– один из тех немногих, кто практически наверняка найдет тот самый путь к получению фазовых

данных о рибосоме, который я считал своей секретной идеей.

Меня совершенно не радовало, что менее чем за год та ниша, которую я выбрал себе в качестве тихой

гавани, превратилась в четырехполосную гоночную трассу. На протяжении всего моего оставшегося

пребывания в Юте я не мог побороть паранойю, не дававшую мне ни

словом упоминать о рибосомном

проекте в разговорах с Брендой. Очень об этом сожалел, так как я восхищался ею, и у нас было много

общих научных интересов.

Вскоре после того как я решил переехать в Кембридж, со мной встретился Джон Маккатчен; выглядел

он потерянно. Изначально он с большим энтузиазмом относился к переезду, но вот в конце концов

сказал, что поехать со мной не сможет. У него завязались отношения с сокурсницей-аспиранткой, и все

становилось слишком сложно. У лаборантки Джоанны Мэй также была семья, и переезжать она не

собиралась. Внезапно моя группа, которая и так была невелика, уменьшилась вдвое.

В LMB я отправился на ежегодный День студента, надеясь убедить пару аспирантов присоединиться к

моему проекту. Один из таких ребят, хорошо подкованный немец, выслушал мою речь и сказал: «В

Германии большая группа пытается сделать это уже двадцать лет! Почему вы думаете, что преуспееете?»

Я попытался ему объяснить, что, даже если сразу у нас ничего не получится и по первым структурам

нас обставят, все равно для нас останется еще масса работы на пути к пониманию рибосомы. Почти

сразу же после нашей беседы он записался в команду к Киёши Нагаи, моему другу, который

впоследствии занял лабораторию по соседству. Пара других студентов, в частности один парень из

Кембриджа, казалось, никакого понятия об обсуждаемой проблеме не имели. Я думал, что они станут

нас тормозить.

Удрученный, я летел домой и думал, не стреляю ли себе в ногу, принимая решение о переезде. Вскоре

после возвращения я написал Тони Кроузеру в LMB, сказав, что переосмысливаю весь этот шаг. К

счастью, в ближайшие несколько недель нашлись двое, отважно согласившихся поступить в мою

лабораторию в LMB, даже не будучи знакомы со мной. Первым был Эндрю Картер из Оксфорда, присоединившийся ко мне в качестве соискателя, а вторым – Дитлев Бродерсен, постдок из Орхуса; мы

были знакомы с его научным руководителем Мортенем Келгором. Как мне предстояло убедиться, никто

не смог бы дополнить Била и Брайана столь удачно. Приход этих людей ко мне оказался подарком

судьбы и означал, что в LMB у меня собралась жизнеспособная команда.

Переезд в новую лабораторию всегда требует времени, а переезд на другой континент в разгар гонки

казался безумной затеей. Поэтому я хотел убедиться, что мы обеспечим себе хороший старт. У нас были

полученные на электронном микроскопе карты субъединицы 30S, которые нам предоставил Иоахим

Франк в ходе работы над проектом по IF3. Однако я не смог найти 30S в наших кристаллах, сочетая

данные карт с рентгенографической информацией: либо разрешение карт получилось слишком низким, либо сама 30S оказалась слишком тонким и плоским объектом. Но поскольку йельская группа показала, что на карте Паттерсона вполне просматриваются кластеры тяжелых атомов, на старте можно было

обойтись и без электронной микроскопии, даже для получения фаз с низким разрешением.

Бил выдерживал десятки кристаллов в растворах со всеми подобранными мной соединениями, а мы с

Брайаном в начале марта 1999 года отправились на брукгейвенский синхротрон, чтобы посмотреть, что

с ними можно сделать. В отличие от Ады, которая улучшала дифракцию кластерами тяжелых атомов, мы по-прежнему получали наилучшую дифракцию от кристалла, к которому ничего не добавляли.

Мы пробовали работать в рентгеновском спектре, чтобы довести до максимума аномальное рассеяние от

тяжелых атомов и таким образом увеличить небольшие различия в интенсивности пятен, связанных с

симметрией. При использовании данных отличий на карте Паттерсона получается пик, демонстрирующий, где находятся тяжелые атомы. Собирая данные, мы обрабатывали их на лету и

вычисляли карты Паттерсона одну за другой.

Казалось, ничего не работает, и я медленно выматывался и погружался в депрессию. Однажды после

полуночи на карте Паттерсона, соответствующей кристаллу, выдержанному в соединении с

семнадцатиатомным вольфрамовым кластером, удалось безошибочно рассмотреть два больших пика.

Мы с Брайаном взглянули друг на друга, а потом вдруг вскочили со стульев и дали «пять» друг другу, да

так закричали, что проходивший мимо одинокий физик просто замер. Мы быстро проделали еще

несколько опытов над тем же самым кристаллом, чтобы подтвердить пики, и, когда вновь их увидели, никаких сомнений у нас не осталось.

По возвращении в Юту нас одолевала эйфория. Вскоре у нас была карта с низким разрешением, вычисленная именно по этому кристаллу с кластером из семнадцати атомов вольфрама; на ней четко

просматривались контуры субъединицы 30S, и было понятно, как именно она уложена в кристалле. Мы

могли рассчитывать на успех.

Как же досаждало, что всего через месяц после этого вдохновляющего прорыва приходилось покидать

Юту. Бил и Брайан оставались там еще на несколько месяцев, продолжая работать с Джоанной, помогая

завершить дела с лабораторией, после чего летели в Англию вслед за мной. Мы с Верой продали дом и

улетели в Лондон 15 апреля 1999 года.

Глава 11

Выход из тени

Одно дело – посетить другую страну, задержавшись там на год, и совсем другое – сжечь мосты и

переехать туда. У каждой страны есть свои особенности, которые кажутся нам диковинными. Так, в

Америке я привык к тому, что у множества вполне разумных людей зачем-

то есть огнестрельное

оружие, общественного транспорта в большинстве мест практически нет, а люди селятся в пригородах и

пользуются машинами. Во время творческого отпуска я подметил в Англии некоторые вещи, например, жесткие бюрократические правила, исполняемые со всей серьезностью, очереди за чем угодно, образованные непостижимым для иностранца образом. «Обслуживание клиентов» в этой стране –

оксюморон. Что мне особенно понравилось: местные ощущают, что «у нас так делалось всегда», и

именно так отвечают, если спросить их о какой-нибудь глупой условности. Во время отпуска такие вещи

казались очаровательными, но начали раздражать, когда стали неотъемлемой частью повседневности.

Мы продали наш дом с пятью спальнями и видом на долину Большого соленого озера и горный хребет

Уосатч, а здесь снимали жилье, находившееся в собственности Совета медицинских исследований

(MRC). С первой же недели мы стали подыскивать дом. Прежде чем посвятить себя работе, я выяснил, сколько в Кембридже может стоить скромный таунхаус, и понял, что мы можем себе такой позволить. В

период от решения до сделки цена успела вырасти на 50 %, так цены и росли практически каждую

неделю. Некоторое время нашу цену перебивали практически по каждому варианту, и наша

неспособность купить какое-либо жилье все сильнее удручала Веру. Пожалуй, ситуация усугублялась

еще и тем, что я до одержимости сосредоточился на работе.

Как правило, переезд существенно замедляет рабочий темп, но у нас была пара факторов, которые

позволили даже ускорить движение к цели. Мы уже собрали данные, требуемые на этом этапе, время

для переезда было выбрано как нельзя удачно, ведь LMB располагала превосходными вычислительными

мощностями. Это означало, что я мог ускорить работу, делая много параллельных вычислений, а затем

использовать те, которые работали для следующего набора вычислений.

Оказалось, что прок будет практически от любого из соединений, в которых Бил выдерживал кристаллы

30S. Семнадцатиатомный вольфрамовый кластер единственный давал достаточно сильные сигналы, просматривавшиеся на картах Паттерсона как отчетливые пики. Однако все остальные соединения

также хорошо связывались с субъединицей 30S.

Когда сигнал слабее, можно прибегнуть к программам, позволяющим отыскивать тяжелые атомы почти

автоматически. К ним относится программа SOLVE, которую написал Том Тервиллигер – один из тех

немногих блестящих кристаллографов-программистов, которые пишут софт, а затем отдают его в общее

пользование. Жизнерадостный парень с отличным чувством юмора, он работал в Национальной

лаборатории Лос-Аламоса, а его жена служила егерем в Национальном лесном заказнике Санта-Фе

неподалеку. Я пользовался его программой, сравнивая различные способы расшифровки структур

методом MAD. Его программа была не хуже других, и пользоваться ею было гораздо проще. Том

написал SOLVE, стараясь автоматизировать не только нахождение производных с тяжелыми атомами, но

и их использование для расчета фаз и построения плотностных карт по данным электронного

микроскопа, то есть объемных изображений.

К тому времени, когда я обосновался в Кембриджской лаборатории, Брайан обнаружил, что SOLVE

находит пики, соответствующие позициям тяжелых атомов, для любого соединения, в котором Бил

выдерживал кристаллы 30S, включая все другие кластеры и разные лантаноиды и гексааммин осмия.

Изначально программа выявляла только самые выраженные пики, но, комбинируя данные, мы

постепенно смогли нащупать и более слабые. Такое комбинирование оказалось не слишком простым

делом. При соединении кристалла с тяжелым атомом видоизменяется форма кристалла – он теряет

изоморфность, а значит, субъединицы 30S слегка меняются. Поэтому не удавалось просто

скомбинировать 15–20 множеств данных, взятых от разных кристаллов, – требовалось собрать такую

комбинацию, которая давала бы наилучшие карты. Работать над этим в LMB, располагая ее

многочисленными компьютерами, было особенно удобно, так как здесь я мог параллельно пробовать

множество комбинаций и сравнивать карты.

Еще один странный выигрыш от переезда заключался в разнице часовых поясов. Я мог запустить ряд

вычислительных задач, а под вечер отослать результаты их выполнения в Юту по электронной почте (В

Юте было на семь часов меньше.) Брайан и Бил рассматривали карты во время их рабочего дня и

сообщали мне, какие варианты работают, а какие – нет. Поэтому, приходя на работу следующим утром, я

уже читал их сообщения. Наша команда работала почти круглосуточно.

Постепенно у нас перед глазами вырисовывалась молекула. Поначалу мы наблюдали лишь ее самые

общие очертания, места ее расположения и соприкосновения с соседними молекулами в

кристаллической решетке. Затем мы стали нащупывать все более детальные контуры. По мере

совершенствования карт нам удавалось находить еще менее выраженные сигналы, даже такие, которые

не позволяла автоматически выявить SOLVE – и, когда мы добавляли их в вычисления, карты

получались еще лучше.

Примерно через месяц после моего прибытия в Кембридж нам удалось выстроить длинную двойную

спираль РНК, шедшую прямо по поверхности субъединицы 30S. Я редко зарабатывался настолько

допоздна, а в тот вечер выскочил из видеографической аппаратной LMB и

обнаружил Ричарда

Хендерсона, известного своей привычкой работать глубокой ночью. Он согласился, что контуры похожи

на двойную спираль. Разволновавшись, я отправил снимок в Юту. И захотел оказаться там, когда они его

увидят.

Брайан очень быстро нашел на карте характерные очертания 30S. Затем он обнаружил множество

других участков РНК, закрученных в двойную спираль. Мы знали, что РНК в 30S образует около 40

спиралей, хотя некоторые из них были весьма короткими, в отличие от h44, которую мы заметили

первой. Спирали РНК относятся к А-форме (ее впервые заметила Розалинда Франклин), а для ДНК

более распространена В-форма. Бил увидел узкую глубокую большую и широкую мелкую малую

бороздки, характерные для спиралей А-формы. Наша стратегия работала даже лучше, чем мы

рассчитывали.



Генетический детектив **Рис. 11.1.** Волнующий момент: здесь четко просматривается двойная спираль

РНК с небольшими выпуклостями; это фосфатные группы на каждой из нитей

На данном этапе моя коллега Даниэла Роудс посоветовала опубликовать наши результаты в *Nature*.

Даниэла широко известна благодаря своим исследованиям хроматина, но к тому же она еще двумя

десятилетиями ранее занималась важной работой над тРНК совместно с Аароном Клугом и Брайаном

Кларком. Во время моего творческого отпуска мы с ней крепко сдружились, а теперь она горячо

поддержала мой переезд в Кембридж. Она сообщила редактору *Nature* о

наших результатах, и он вышел

с нами на связь, сказав, что очень заинтересован их напечатать. Мы рассудили, что краткий отчет о

достигнутом нами прогрессе – хороший способ застолбить территорию. Такие короткие сообщения в

Nature по традиции именуются письмами, в отличие от статей, представляющих собой

фундаментальные работы. Однако длиннее не значит лучше. Одна из наиболее важных статей, опубликованных в *Nature*, принадлежит Уотсону и Крику и описывает структуру двойной спирали ДНК.

Это удивительно краткая заметка – около восьмисот слов.

Но казалось, что что-то не так с нашими картами. Мы в изобилии видели на них РНК, но не замечали ни

следа белков. Белки там должны были просматриваться, ведь известно, что в 30S их около двадцати.

Возможно, из-за того, что они не были такими плотными, как РНК, их не было видно на наших картах.

Ломая над этим голову, я заметил, что некоторые из уплотнений выглядели как трубочки, но гораздо

более тонкие, чем двойные спирали РНК. Они напоминали по размеру альфа-спирали, зачастую

образуемые белками, а в некоторых местах эти трубочки укладывались именно так, как это должно

происходить в белках. Я написал Брайану, рассказав ему об увиденном, и отправился спать.

К тому сюрпризу, что ожидал меня на следующее утро по приходу на работу, я был не готов.

Естественно, я ожидал привычных электронных писем из Юты, рассказывающих, что сделано, пока я

спал, но в то утро я получил сразу несколько мейлов от Брайана. В первом он сообщал, что,

действительно, мы упустили из виду белки из-за их малой плотности, и теперь один из этих белков он

опознал: речь шла о S6.

При разрешении, достигнутом нами, картировать белок с нуля не удавалось, но если структура белка

уже была известна, мы могли поместить его на карте, так, чтобы он примерно вписывался в показатели

плотности. Андерс Лильяс совместно с Марией Гарбер расшифровал устройство белка S6. Обычно

белки состоят из таких структурных элементов, как альфа-спирали, которые при подобном разрешении

должны выглядеть как трубочки, а также из расширенных бета-тяжей, расположенных таким образом, чтобы образовать ровный лист. Брайану удалось взять атомную структуру S6 и расположить ее в

плотностной модели, просто соотнеся, где должны находиться трубчатые спирали, а где – плоские бета-

листы. Впервые мы непосредственно увидели, где в 30S располагается белок и как он взаимодействует с

РНК. Ситуацию можно было сравнить с тем, как будто мы в подробностях рассмотрели в миниатюрной

машинке рулевое колесо и только сейчас выяснили, где ему положено быть на расплывчатом чертеже

всей машины.

Но это было еще не все. Целую ночь Брайан отыскивал один белок за другим, пока не выявил на картах

30S все семь белковых структур, уже известных на тот момент. Кстати, хотя он и знал, где находится S5, он оставил его мне, поскольку знал, что это самая первая расшифрованная мною белковая структура и я

к ней равнодушен. Самому размещать белок в субъединице 30S настолько увлекательно, что Брайан

сравнил это ощущение с поеданием чипсов. Берешь один – и остановиться уже не можешь.

Теперь на нечетком чертеже собираемой машинки многие детали встали на свои места. После

размещения нескольких белков мы смогли идентифицировать расположенные рядом с ними фрагменты

РНК благодаря биохимическим данным от таких специалистов, как Гарри и Ричард Браймакомы. К

счастью, Брайан был очень организован и скоро отыскал фрагмент РНК возле S6, после чего взял его за

отправную точку и выяснил, как именно свернута РНК. Этот прорыв был гораздо серьезнее наших

устремлений на данном этапе. Мы видели молекулярное устройство примерно трети субъединицы 30S, со всеми белками и РНК, соединенными друг с другом в затейливую сложную структуру. «Тут потянет

на статью, а не на письмо», – был вердикт Брайана. Действительно, к записи результатов следовало

приступать безотлагательно.

Наш прорыв случился донельзя кстати. Следующая встреча по рибосомам должна была состояться в

июне (всего через месяц) чуть севернее Копенгагена. Еще будучи в Юте, у нас не было ничего

конкретного, кроме хороших кристаллов и планов собрать данные. Но я спросил одного из

организаторов, Роджера Гарретта, могу ли сделать краткий доклад. Присланное мною резюме статьи

уложилось в одну строчку; я написал, что мы сообщим о том, какого прогресса достигли в расшифровке

структуры субъединицы 30S. Несмотря на отсутствие конкретики, Гарретт великодушно записал меня в

хвост вечернего заседания в первый день конференции, посвященный структурам целой рибосомы либо

ее субъединиц. Позже он рассказал мне, что во время встречи оргкомитета конференции Питер Мур

усомнился, что у меня есть что-либо существенное, так как мы с ним пересекались в Брукхейвене всего

пару месяцев назад. Но Гарретт сказал, что, возможно, у меня есть какой-то джокер в рукаве.

В ближайшие пару недель мы лихорадочно пытались написать внятный материал, поскольку, как только

я выступлю, все бросятся печатать свои статьи, и нас опередят. Именно в таких случаях удаленная

работа не очень полезна: люди заняты разными задачами, работают в разное время, и каждому кажется, что другие вкладываются недостаточно. Как правило, я устранял такие терки в зародыше, но сейчас был

далеко и не мог успокоить ребят дистанционно. Каким-то образом мы успели закончить рукопись, и я

отправил в *Nature* три бумажных экземпляра статьи перед самым отъездом в Данию.

Поезд из копенгагенского аэропорта в тихий городок Хельсингер идет около часа. Город отделен

проливом от Швеции и также известен как Эльсинор – место действия «Гамлета». Там мне довелось

жить в одном номере со Стивом Уайтом. Узнав в свое время о моих планах работать над 30S, он

скептически отнесся к этой затее. Когда я смог идентифицировать на картах 30S семь белков – сразу ему

об этом рассказал, поскольку он собирался говорить об их структурах в отдельности, и его доклад стал

бы провалом. При встрече в Дании я описал ему подлинные масштабы нашей работы и, кажется, его

шокировал. Однако Стив, всегда остававшийся джентльменом, повел себя вежливо. Не каждому это

дано.

Днем подтянулось большинство участников конференции, открытие мероприятия было запланировано

прямо перед обедом. На этом заседании выступали Том, Ада, Джейми и я, именно в таком порядке. За

исключением немногих, почти никто до того времени и не подозревал, что я работаю над всей

субъединицей 30S целиком. Внезапно я ощутил, что впервые за много лет так нервничаю.

Первым взял слово Том и рассказал, каких успехов удалось добиться при изучении структуры 50S. К

тому моменту его группа получила картинки примерно с таким же разрешением, что и у нас, поэтому

они увидели РНК и белки с детализацией, близкой к нашей. Также они идентифицировали ряд белков и

элементов РНК. После его доклада поднялась Ада и постаралась подчеркнуть, что он вообще не должен

был увидеть белки, поскольку кристаллы субъединицы 50S выращивались в сильно минерализованном

растворе. Она упирала на то, что плотность электронной карты концентрированного соляного раствора

должна быть столь высока, что белки будут давать минимальную контрастность, и увидеть их должно

быть невозможно. Том с ней не соглашался, она настаивала. Наконец терпение его лопнуло, он сложил

руки и сказал: «Я расшифровал множество структур в трехмолярном сульфате аммония. Сколько

структур расшифровали вы?» Наступила неловкая тишина, и на этом дискуссия закончилась.

Далее пришел черед выступать Аде. Она сообщила о прогрессе, достигнутом при расшифровке ее

новых кристаллов 30S, и показала карты, в том числе для пары белков. Но в отличие от карт Тома, на

них не было такой детализации и не просматривались общие контуры, позволявшие назвать эти

достижения «прорывом».

Потом выступал Джейми Кейт, рассказавший, чего удалось достичь при расшифровке целой рибосомы.

Учитывая историю его работы, я ожидал, что для получения фаз он воспользуется гексаамином осмия

и методом MAD. На самом же деле он использовал очень похожее вещество, гексааммин иридия – позже

он мне рассказал, что такое соединение гораздо проще синтезировать. Разрешение на его картах

составляло примерно 7,8 ангстрем, из-за чего не просматривалось строение белков на том уровне, до

которого дошла наша группа и йельская, но у него весьма четко были видны бороздки в двойных

спиралях РНК, в том числе увиденная нами длинная спираль, которая идет по грани 30S. Самая

интересная деталь его доклада заключалась в следующем: он показал контуры трех РНК, втиснутых

между двумя субъединицами, а также целую рибосому, причем с большей детализацией, чем нам когда-

либо доводилось видеть.

Затем была моя очередь. Для начала я рассказал, что нам удалось получить кристаллы субъединицы 30S, которые давали хорошую дифракцию, не требуя при этом стабилизации в каких-либо соединениях; нужно было лишь тщательно очищать вещество и удалять белковый компонент, который только

частично связывался с молекулой; поэтому субъединицы 30S получались однородными. Потом я описал

наш прогресс в получении карт, которые имеют смысл. Я упомянул, что, когда позволил Брайану

попробовать интерпретировать эти карты, эффект был такой, как если вручить подростку ключи от

«феррари» – позже эту ремарку процитировали в *Science*, а мама Брайана называла его «феррари-

мальчик». Я видел, что в переднем ряду сидит Гарри, и эти слова подобрал в том числе и потому, что

знал его страсть к «феррари». Наконец, я рассказал о том, как Брайан выяснил строение целого домена.

После моего выступления воцарилась полная тишина, пока Андерс Лильяс, возглавлявший это

заседание и, должно быть, огорошенный нашим неожиданным прорывом, не спросил, как долго мы над

этим работали. Ада спросила, как мы получили фазы структуры. Я не хотел об этом распространяться, поскольку структуры были еще не готовы, но в общих чертах описал ей метод с применением кластеров

тяжелых атомов и других соединений, которыми мы пользовались. Такая неразговорчивость отдавала

дурацкой паранойей, тем более что Джейми уже публично объявил об использовании точно такой

стратегии, что и у нас. Однако сложно самому себе вправить мозги, а я до тех самых пор считал себя

догоняющим. Поступило еще несколько вопросов, потом все закончилось. Мы не только наверстали

отставание в этой гонке, но и на текущий момент выстроили более значительную часть рибосомы, нежели какая-либо другая группа.

В комнате поднялся настоящий гул, когда люди принялись оживленно беседовать по пути на обед. Всем

сразу стало ясно, что сорок лет спустя сфера исследования рибосом вот-вот качественно изменится.

Многие хвалили нас за нашу работу, Том также высказал поздравления, но казался немного

разочарованным, что я совсем ничего не выдал, хотя бы непосредственно перед лекцией. Питер явно

гордился своим воспитанником. Гарри выглядел глубоко погруженным в свои мысли, а также явно

удивленным нашему возникновению буквально из ниоткуда.

Не все оказались довольны. Многие биохимики, пытавшиеся получить структуру рибосомы только

биохимическими средствами, вдруг осознали, что их методы устарели. Ричард Браймаком, который, как

и Гарри, был одним из биохимиков-рибосомщиков, построил карьеру в Институте Виттманна и

заинтересовался проблемой трансляции еще в 1960-е, когда вместе с Маршаллом Ниренбергом

исследовал генетический код. Он попробовал совместить биохимические данные, кропотливо

собранные им, Гарри и другими, с примерной информацией о соседстве определенных белков с

определенными элементами РНК на «пузырьковых» снимках с низким разрешением, полученных при

помощи электронного микроскопа. Карты, которыми он пользовался, были получены соперником

Иоахима Франка, Марином ван Хилом. Данные были неточны, картинки – недостаточно

детализированы, но какое-то время казалось, что это единственный способ получить молекулярную

модель рибосомы. Странно, что Браймаком ближе подобрался к цели, работая со сравнительно крупной

и гораздо более сложной субъединицей 50S, а не с 30S. Вероятно, ему было непросто делать одно из

последующих выступлений на той конференции.

Питер Мур явно чувствовал нервозность, одолевавшую многих, кто собрался его послушать. В

заключительных ремарках, которые хорошо это передали, он попытался их успокоить, процитировав

Черчилля: «Это еще не конец. Это даже не начало конца, но, возможно, это конец начала». Определенно, для тех биохимиков, кто уделял основное внимание устройству рибосомы, а не ее внешнему виду, эти

слова были правдой.

Наверняка непросто было и Аде, которая приступила к кристаллографическим исследованиям примерно

двумя десятилетиями ранее, а теперь наблюдала, как другие обгоняют ее. От нескольких участников

конференции я слышал, что она, мягко говоря, недоброжелательно высказывалась о Томе и обо мне.

Поэтому, когда пришло время написать в книге об этой конференции, я счел уместным начать с

описания успехов Ады, которые позволили проторить путь к последующим открытиям. Но даже если я

наивно верил, что такой реверанс задобрит Аду и вокруг воцарится мир и благожелательность, то вскоре

мне предстояло разочароваться. В следующие пару лет нас ожидала яростная конкуренция.

Какими бы захватывающими ни казались результаты, достигнутые к тому моменту йельской группой и

нашей, это были всего лишь отчеты о ходе работ, а круг возможностей, открывавшихся благодаря нашим

картам, был ограничен. Можно было поместить на карту белок с изученной структурой, но нельзя

воссоздать участки рибосомы, о которых известно мало. Когда мы продемонстрировали, что

кристаллография действительно работает, началась открытая гонка: кто первый добьется разрешения

лучше 3,5 ангстрем, а затем выстроит полные атомные модели каждой из субъединиц.

Питеру это казалось неизбежным. На конференции я пообщался с Дитлевым Бродерсеном, согласившимся работать в моей лаборатории. Я познакомил его с Питером и сообщил, что Дитлев

поступает ко мне в лабораторию в качестве пост-дока. Питер слегка иронически спросил его, насколько

уверенно он обращается с RIBBONS – лучшей программой для показа структур белков и РНК. Шутка

его заключалась в том, что структура будет выстроена настолько быстро, что Дитлеву только и останется

– рисовать иллюстрации на бумаге. К сожалению, все вышло не так просто, хотя Дитлев и показал себя

мастером на все руки, в том числе и по обращению с RIBBONS.

Глава 12

Вскочить в последний вагон

Мы с Брайаном вернулись из Дании в эйфории. Вскоре после этого в Америке состоялась конференция

по нуклеиновым кислотам. Там не было ни меня, ни кого-либо из йельской группы, а Гарри был.

Брайан, отправившийся на это мероприятие, чтобы рассказать о нашей работе, дал мне занимательный

отчет об обстановке.

Гарри изрядно любил лезть. Уже много говорили о том, что он неизбежно получит Нобелевскую

премию за рибосомы. Одна девушка на конференции спросила Гарри, возьмет ли он ее с собой в

Стокгольм, и попросила расписаться на ее значке делегата. За обедом Гарри изрек: «Проблема Венки в

том, что он недостаточно долго этим занимается». Долго для чего? Чтобы считаться одним из лидеров?

Я работал над рибосомами с самой постдокторантуры, то есть к тому моменту уже более двадцати лет.

Было ясно, что еще до фактической расшифровки структуры был взят курс на то, чтобы сделать эту

гонку токсичной.

Наш материал, отправленный в *Nature*, как обычно, передали троим анонимным рецензентам. Одним из

них оказался Стив Харрисон, восхитившийся рукописью настолько, что не просто дал нам подробные

рекомендации о том, как ее улучшить, но и раскрыл свое имя. Некоторые из его комментариев были

слегка менторскими; например, он зачеркнул тот абзац, в котором мы описывали причины нашего

прорыва, и сказал: «Не хвастайтесь!» Возможно, у нас началось небольшое головокружение от успехов.

На датской конференции поползли слухи, что мы уже отправили в *Nature* статью с нашими

результатами. Как я и предполагал, из-за этого в других лабораториях началась суматоха: все

стремились опубликовать отчеты о своих работах примерно в те же сроки. Вскоре после этого йельская

группа отправила все в тот же *Nature* статью о работе над 50S, и журнал придержал нашу, чтобы оба

материала вышли вместе. Хотя поначалу меня раздражало, что нас лишили особого места под солнцем, сейчас же я признаю, что статьи отлично дополнили друг друга. Они произвели своеобразный всплеск: новостные репортажи о них появились сразу в нескольких журналах.

Гарри также взялся за дело и вскоре предоставил в *Science* статью о целой рибосоме 70S. Конкурируют

ведь не только сами ученые, но и научные журналы. В *Science* его статью опубликовали достаточно

быстро, причем с большой помпой: в паре с ней вышла статья журналистки Элизабет Пенниси о

рибосомной гонке. Всего месяцем ранее она написала короткий материал о наших статьях, вышедших в

Nature, где практически мимоходом упомянула Аду и Гарри. На этот раз она хотела сделать текст

побольше и стала говорить с разными людьми. Я предположил, что, если ей требуется авторитетный

собеседник, чьи интересы лежат вне рибосомной проблематики, то она могла бы пообщаться со Стивом

Харрисоном.

Однако Стив счел, что в своей более ранней работе Пенниси отозвалась об Аде неуважительно, и

отказался продолжать общение с ней, предложив обратиться к Кену Холмсу, знаменитому биофизику из

Института имени Макса Планка в Гейдельберге. Кен навсегда изменил мир структурной биологии, показав, что интенсивное рентгеновское излучение, генерируемое в синхротронах (устройствах, на тот

момент используемых преимущественно в физике высоких энергий), может применяться и в

дифракционных исследованиях. Он и Герд Розенбаум – блестящий, пусть и слегка необъективный и

эксцентричный специалист по рентгеновской оптике и инструментам – сконструировали первый

рентгенографический аппарат на синхротроне DESY в Гамбурге. Именно рядом с этим синхротроном

Общество Макса Планка любезно обустроило лабораторию для Ады. Поскольку Кен наблюдал за

трудами Ады, к нам он отнесся не слишком благосклонно. «Она проделала большую часть каторжной

работы, – якобы заявлял он. – Остальные просто примазались. Им следует оставить Аду в покое». Я был

шокирован и разочарован – подтвердились мои худшие опасения о том, как некоторые могут относиться

к нашим наработкам. К счастью для нас, такая реакция была редкостью.

Всего два года спустя, когда

мне довелось познакомиться с Кеном лично, он лестно отозвался о нашей работе, и мы остались в

хороших отношениях.

В своей статье Пенниси также цитировала Иоахима Франка, назвавшего меня «темной лошадкой»

датской конференции. Он пытался сделать мне комплимент, имея в виду, что я взялся ниоткуда и удивил

всех. Но этот отзыв фигурировал в одном материале с ремарками Кена, а вскоре мне довелось узнать и

об отзыве Гарри. В этом я видел попытку принизить меня и выставить в качестве нахлебника.

Естественно, поскольку я сознательно не говорил о наших работах, я едва ли имел право жаловаться на

характеристику «темная лошадка». Но эти слова спровоцировали ехидство моих коллег, кто-то даже

шутливо намекал на мой цвет кожи. Один приятель наложил мой портрет на черную лошадиную голову

и сказал, что я могу взять эту картинку для логотипа на слайдах к моей лекции. Еще высказывалась идея

уменьшить эту картинку до размеров точки в уголке первого слайда и постепенно увеличивать на

следующих слайдах, так, чтобы лошадиная голова недвусмысленно вырисовывалась на экране лишь к

концу лекции – в качестве отсылки к знаменитой сцене с появлением Омара Шарифа в фильме Дэвида

Лина «Лоуренс Аравийский».

Когда я вдруг очутился в сиянии научных «огней рампы», это положение оказалось непривычным и

некомфортным для меня. До реальной цели – полной атомной структуры – нам было еще очень далеко.

Я считал, что между нами и йельской группой шла открытая гонка за получение первой атомной

структуры рибосомной субъединицы, а Ада явно отставала.

Оставшиеся работники моей лаборатории вылетели в Брукхейвен из Юты, захватив с собой партию

кристаллов, а я прибыл к ним из Англии. Мы собирались сосредоточиться на нескольких кристаллах, позволявших рассчитывать на высокое разрешение. Но даже с такой прицельной стратегией мы не

улучшили имевшиеся карты. Выезд запомнился в основном тем, что в торговом центре Ширли немного

южнее Брукхейвенской лаборатории я случайно потерял ключи от обоих автомобилей, взятых напрокат, и нам пришлось два часа дожидаться компанию, которая нас выручила. Стало ясно, что в Англии нам

требовалось многое начинать сначала.

За время моего отсутствия Вера купила дом в Грантчестере, живописной исторической деревушке всего

в полутора километрах от лаборатории, так что я мог больше не беспокоиться о домашних делах и

полностью сконцентрироваться на работе. В LMB я получил четыре лабораторных стола в том самом

помещении, где работал в период творческого отпуска вместе с Уэсом Сундквистом. Множество

прежних сотрудников этой лаборатории снискали себе славу. Я стал готовить лабораторию к осеннему

сезону, когда ко мне должны были подтянуться все остальные.

Я опубликовал вакансию лаборанта и взял на работу Роба Моргана-Уоррена, серьезного и спортивного

молодого человека, имевшего черный пояс по боевым искусствам и только что окончившего

университет в Бирмингеме. Первыми прибыли он и Эндрю Картер, и я посвятил их в основы

приготовления рибосом. Нам с Эндрю предстояло разобраться, как использовать новую

хроматографическую систему, и вскоре он взял эту работу на себя. Затем из Юты прилетел Бил.

Невозможно представить себе людей более несхожих, чем Бил и Эндрю. Выросший в академической

среде Эндрю поступил в Винчестер, старейшую общественную школу в стране – общественную в

британском смысле, означающем вообще не общедоступную, а очень даже частную. Оттуда он

отправился в Оксфорд изучать биохимию, а потом прибыл в LMB для работы над кандидатской

диссертацией. Хотя Бил являлся опытным аспирантом-старшекурсником с серьезным послужным

списком, Эндрю был весьма уверен в своих интеллектуальных силах, явно не собираясь кому-то

угождать. Глядя на свою команду, я думал, что сработать их будет не менее сложно, чем расшифровать

субъединицу 30S.

Для Брайана это лето выдалось ярким как с профессиональной стороны, так и с личной: в середине лета

он развелся. В какой-то момент он даже не знал, стоит ли ему ехать ко мне в Кембридж. И Бил, и Брайан

достаточно сделали в Юте, чтобы можно было расстаться с этим проектом и перейти к следующему

этапу карьеры, так что мне очень повезло, что оба они решились помочь мне завершить работу над

структурой 30S. У меня на душе отлегло, когда Брайан все-таки приехал, усталый и издерганный

летними событиями.

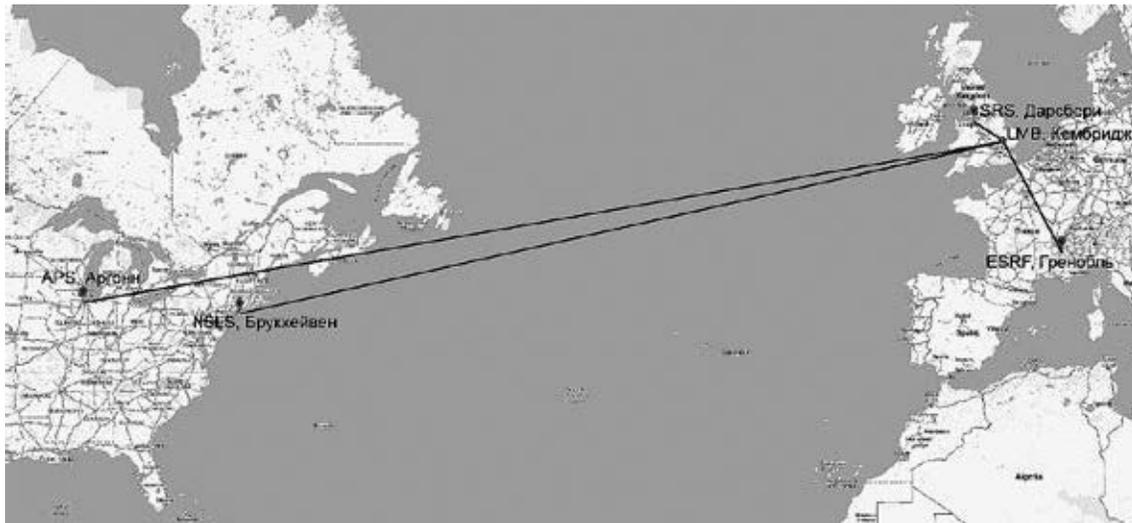


Рис. 12.1. Поступайте на работу в рибосомную лабораторию – и узнайте, где находятся все синхротроны

мира (по данным карт Google, 2018)

Последним к нам присоединился Дитлев Бродерсен. Мы с ним пересекались в Дании, но конференция

была настолько динамичной, что у нас почти не нашлось времени поговорить. Оказалось, что он не

просто умница, но и многостаночник и превосходно справляется с чем угодно: от информатики до

лабораторного труда. Еще он показал себя дружелюбным, приятным человеком с хорошим чувством

юмора – эти его черты в течение следующего года выдержали суровую проверку.

Когда вся команда собралась, пришло время синтезировать кристаллы. Переезд – кошмар

кристаллографа: немного иные источники химического сырья и минимальные температурные отличия в

холодильных камерах приводят к отказу привычных методов. Нам удалось воспроизвести годные

кристаллы, которые мы с Билом взяли в Брукхейвене, но продвинуться с ними почти не получилось.

Сложность была в том, что дифракционные пятна от кристаллов 30S под большими углами получались

слабее пятен от кристаллов 50S, а пучок синхротронного излучения в Брукхейвене рассеивал их на

большую площадь. Чтобы точно измерять такие слабые данные, приходилось облучать наши кристаллы

значительно дольше. Даже при низких температурах они повреждались, а разрешение при этом не

сильно улучшалось. Мы дошли до пределов того, чего можно было добиться в Брукхейвене.

Ближе к дому, то есть к LMB, можно было в рабочем порядке

воспользоваться двумя синхротронами.

Один, старый, располагался в Дарсбери на севере Англии, а новый, гораздо более интенсивный, – в

Европейском центре синхротронного излучения (ESRF) во французском Гренобле. Мы быстро поняли, что в Дарсбери не сможем собрать более качественных данных, чем уже имелись у нас, однако этот

синхротрон очень помог нам проверить, насколько хороши наши кристаллы. А высокая интенсивность

гренобльской линии означала, что кристаллы будут там разрушаться еще быстрее. Таким образом, нам

требовалось очень много кристаллов, чтобы получить исчерпывающие данные от каждого производного

соединения с тяжелыми атомами, а соберись мы поставить MAD-эксперимент – нам понадобилось бы

не по одному, а по три набора данных по каждому соединению, в котором выдерживались образцы.

Причем кристаллы получались разными: не все давали дифракцию, достаточную для сбора данных. И

мы не понимали, почему так происходит. Даже у хороших кристаллов элементарные ячейки немного

отличались.

Мы застряли. Совмещая фрагментарные данные от множества кристаллов, было никак не составить

полный набор данных. Эйфория, одолевавшая меня в Дании, улетучилась. В течение нескольких

месяцев я как одержимый искал выход из настигших нас злоключений.

Блок-схема мыслей,
роившихся
в голове у Венки
в январе 2000 года

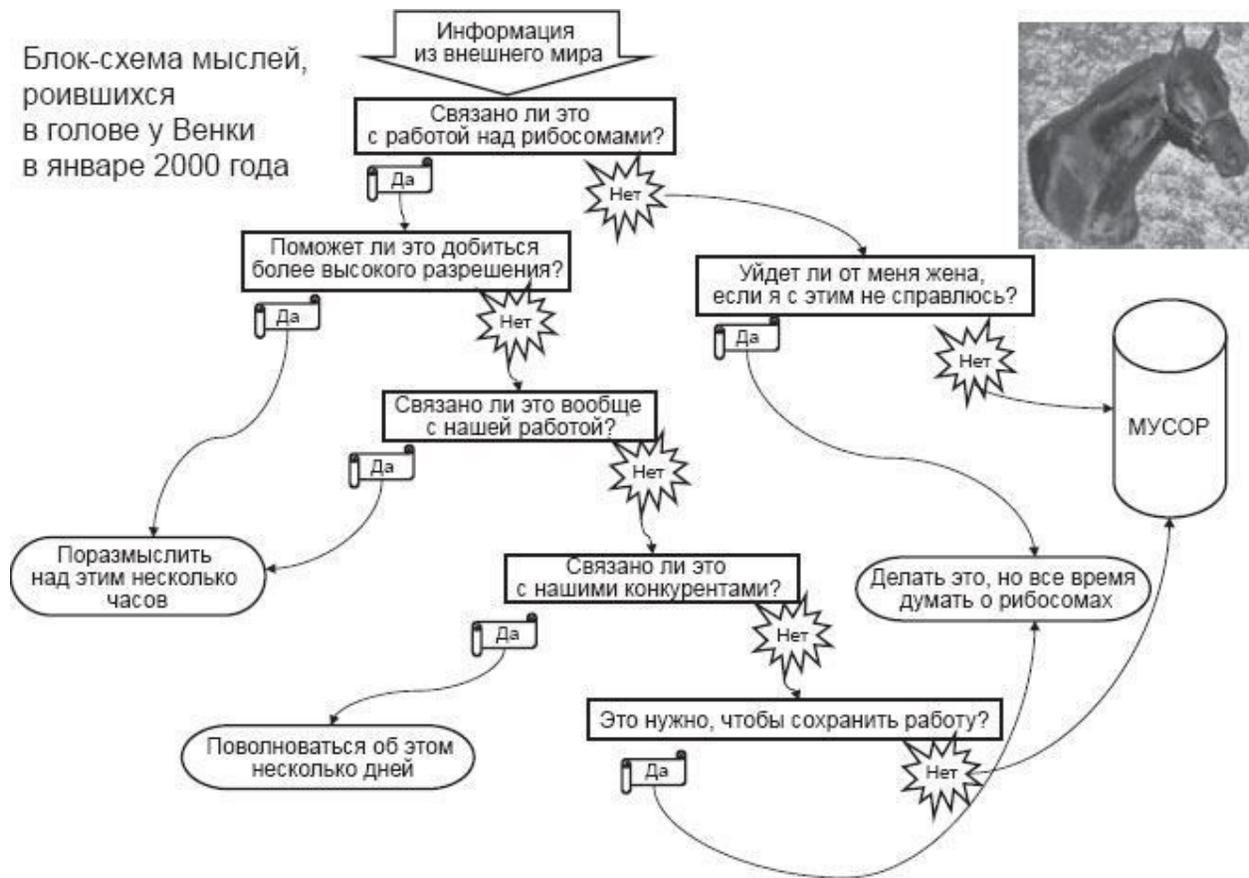


Рис. 12.2. Блок-схема, иллюстрирующая шаблоны, которыми автор мыслит в 1999–2000 годах

(публикуется с разрешения Била Клемонса)

Однажды даже я обнаружил вышеприведенную блок-схему, которую Бил начертил и приколот к двери

нашей лаборатории. Она называлась «Блок-схема мыслей, роившихся в голове у Венки в январе 2000

года», а в правом углу картинки красовалась темная лошадка.

Бил и Дитлев были готовы пробовать всевозможные идеи, чтобы обойти проблему. Ущерб при

облучении – явление до сих пор не вполне понятное, и вред его бывает первичным и вторичным. С

первичным ущербом поделаться ничего нельзя: он заключается в нарушении химической связи, когда

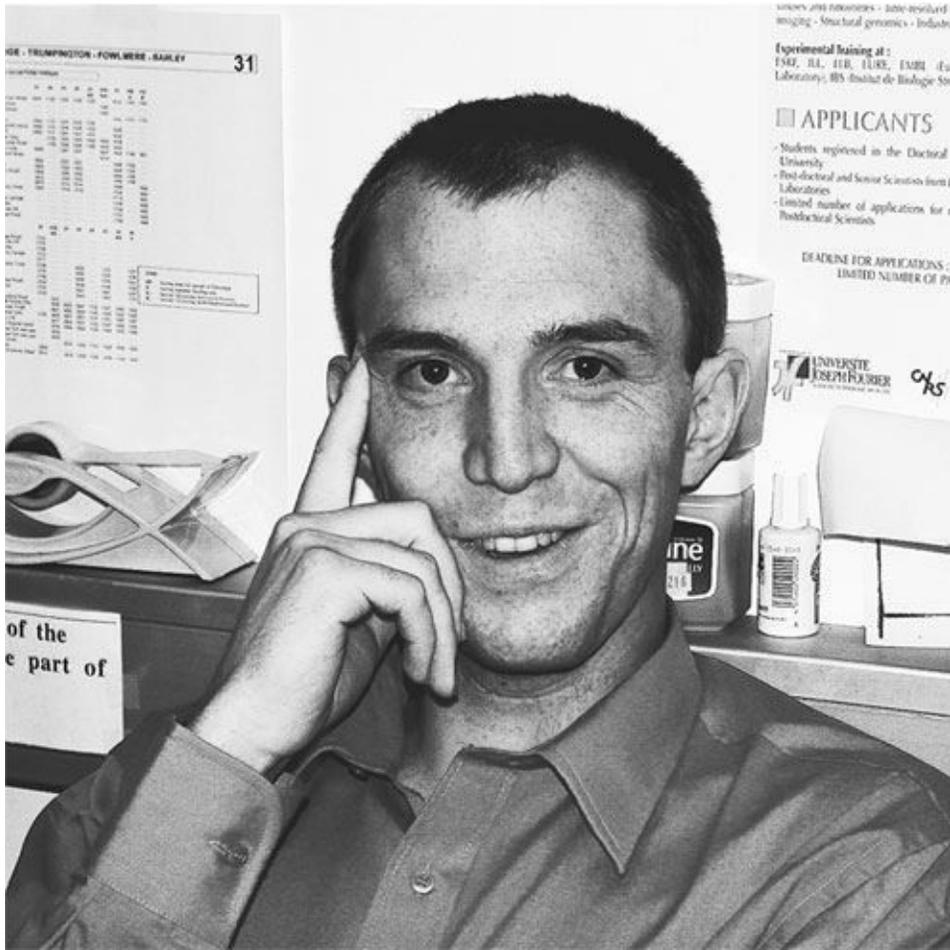
рентгеновские лучи выбивают электроны из орбит. Но я полагал, что можно минимизировать вторичный

ущерб, то есть возникновение высокореактивных свободных радикалов. Моих знаний химии едва

хватало, чтобы выдумать соединения, которые их почистят.



а) Дитлев Бродерсен;





б) Эндрю Картер;

в) Бил Клемонс замораживает кристаллы в холодильной камере;



г) Бил Клемонс и Роб Морган-Уоррен с сотнями пустых пробирок и трубочек после эксперимента

Рис. 12.3.

Тогда у нас родилась безумная идея: что, если исходно все кристаллы были одинаковыми, но замерзали

в разном темпе и расширились или сжимались на разную величину и

поэтому отличались друг от друга?

В то время заморозка происходила так: Бил надевал куртку, заходил в камеру, настраивал все

оборудование, включал стереосистему, засовывал туда диск Джонни Кэша и в течение следующих

нескольких часов практически без перерыва вручную выуживал каждый кристалл специальной

петелькой на кончике булавки, закрепленной на намагниченном металлическом основании, после чего

быстро кидал эти кристаллы в жидкий азот и размещал их в пробирках. Обычно ему помогал Роб. После

сеанса такой работы у них получались десятки пробирок с жидким азотом, и в каждой – кристалл в

петле. Далее пробирки по четыре-пять штук вставлялись в металлические трубки и хранились в сосуде

Дьюара (вакуумной емкости) с жидким азотом, дожидаясь отправки на синхротрон. Хотя все было

сделано в основном одним человеком, Билом, процесс, вероятно, был слишком переменным.

Когда о нашей проблеме узнал мой коллега Фил Эванс, он показал мне один прибор, действовавший как

гильотинка. Кристалл извлекается из капли, затем вся сборка (петелька с кристаллом направлена вниз) прикрепляется к верхушке гильотинки, под которой располагается маленькая емкость с жидким азотом, нажимается педаль – и гильотинка срывается. Так все кристаллы падают в жидкий азот не только с

одинаковой скоростью, но и всегда совершенно вертикально.

Бил согласился, что это, возможно, решит наши проблемы, и со своим обычным энтузиазмом ко всему

новому взял пару сотен самых лучших кристаллов (на выращивание которых ушло примерно два

месяца), выдержал их в различных соединениях с тяжелыми атомами и заморозил все эти образцы с

применением гильотинки.

В выходные Бил с командой взяли кристаллы на синхротрон в Дарсбери. Утром в воскресенье Бил мне

позвонил: «Знаете, босс (он всегда так шутливо обращался ко мне), нехорошая была затея эта

Французская революция». Я его не понял. Оказалось, что гильотинку никогда не использовали при

замораживании кристаллов. Этот прибор на самом деле предназначался для погружения сеток при

электронной микроскопии. Поэтому, как только Бил пытался заморозить кристалл, гильотинка падала и

застревала с глухим звуком, а кристалл вылетал из петельки и навеки исчезал в емкости с жидким

азотом. Практически все петельки, которые он осмотрел, пустовали – кроме одной, в которой кристалл

успел замерзнуть в форме среднего пальца.

Так мы оказались отброшены минимум на два месяца назад в разгар бескомпромиссной гонки, потому

что ни Билу, ни мне не пришло в голову проверить гильотинку на паре кристаллов, прежде чем пускать

в дело все имевшиеся. Остаток выходных я провел в состоянии шока. Но ничего не оставалось, кроме

как заново синтезировать субъединицы 30S и кристаллизовать их.

Работая над новыми кристаллами, я обдумывал нашу стратегию получения фаз на основе аномального

рассеяния от особых атомов (в частности осмия), которые давали небольшие отличия в интенсивности

симметричных пятен, называемых парами Фриделя. Для определения структуры требовалось с высокой

точностью измерять эти отличия. Если собирать данные с кристаллов, которые не выстраиваются в

идеальной симметрии относительно пучка, то два пятна в паре придется измерять в разные моменты

времени, нанося кристаллам ущерб. Поскольку кристаллы находятся в пучке очень недолго, два пятна

можно измерить по разным кристаллам, однако их отличия по форме и размеру тоже нужно будет

учесть. В любом случае ошибки могут значительно превышать те небольшие отличия, которые мы

измеряем.

Чтобы обойти эту проблему, можно было попытаться расположить кристаллы точно по осям симметрии; так что дифракционная картина выглядела бы симметрично, картина на левой части была бы

зеркальным отображением правой части. Измеряя пятна попарно, можно избавиться от множества

ошибок.

При работе с петелькой важно хотя бы удерживать ее кристалл. О контроле его направления и положения

в ней даже речи нет. Есть приборы, которые позволяют центрировать кристалл относительно пучка, но

не существует способа установить кристалл так, чтобы дифракционные пятна стали симметричными.

Но если у вас есть рентгенографический прибор, вращающий по разным осям всю сборку, где в

петельке сидит кристалл, а петелька закреплена на металлической основе, то можно сделать несколько

тестовых снимков, по которым удастся в точности определить ориентацию кристалла относительно

аппарата. Затем можно использовать двигатели, управляющие различными осями аппарата, чтобы ровно

расположить кристалл по оси пучка. Для этой цели мы пользовались в Брукхейвене специальным

прибором – каппа-гониометром. В Гренобле его не было.

Я подумал, что наш вопрос можно решить с помощью пучка синхротронного излучения в Аргоннской

национальной лаборатории близ Чикаго. Там достигалась столь же высокая интенсивность излучения, как на аппарате в Гренобле, и имелся каппа-гониометр. Аппарат тщательно спроектировал тот самый

Герд Розенбаум, который совместно с Кеном Холмсом собрал первый рентгенографический

дифракционный прибор на синхротроне в Гамбурге. В середине октября 1999 года, как только стало

понятно, что нам без нее не обойтись, я написал Анджею Йоахимяку,

отвечавшему за эту машину. Я

знал, что именно там Ада собрала обширные данные. Не получив ответа, повторно написал ему в начале

ноября. Он коротко ответил, что свяжется со мной после выходных, а предоставить мне доступ к

машине сможет не ранее чем в начале следующего календарного года. После этого он мне так и не

написал, так что я предпринял новую попытку в конце ноября.

Ноябрь сменился декабрем, а я продолжал получать вести о том, что йельская группа медленно

продвигается вперед. Наконец в середине декабря я узнал, что они устроили небольшое торжество, поскольку смогли достичь разрешения в 3,1 ангстрем. Это означало, что задача им покорилась и они

смогут встроить в свои карты атомную структуру. Наконец стало известно, что в Аргоннской

лаборатории им удалось получить еще более качественные данные.

Под новый 2000 год во всем мире широко праздновали Миллениум, но я был подавлен. Чувствовал себя

пилотом, который хорошо прошел несколько первых кругов гонки, но теперь неумолимо отстает.

Третьего января мне написал Питер и сообщил, что будет читать лекцию в Манчестере и мог бы заехать

в Кембридж, обсудить с нами их структуру. При всей болезненности такого предложения едва ли я мог

от него отказаться – такая встреча была бы невероятно интересна всем, не только моей группе. Я

воспользовался случаем и спросил его о данных, полученных в Аргонне, и сказал, что на наш запрос не

отвечают с середины октября. Вместе с Питером в Йеле работал Пол Сиглер, тот самый, кому скомкали

выступление на кристаллографической конференции в Сиэтле четырьмя годами ранее. Я знал, что Пол

входит в состав комитета, регулирующего работу APS, а Анджей когда-то был его постдоком. Поэтому

спросил Питера, может ли он замолвить за нас словечко перед Полом. Также я снова напрямую написал

Анджею письмо и еще пару смс.

Пятого января Питер ответил мне, что готов поговорить с Полом, а на следующий день Пол пообщался с

людьми из APS. Днем позже мне пришло электронное письмо от Анджея, в котором тот извинялся за

сильную занятость, но сообщал, что они готовы выделить мне время в конце марта. Ожидая ответа, мы

потеряли полгода в тот самый период, когда наши конкуренты работали с его пучковой линией и

стремительно двигались вперед. Тем не менее от такого предложения отказываться было нельзя.

Четыре дня спустя, 11 января, я получил шокирующую новость. Пол скончался от сердечного приступа

по пути на работу. Он был выдающимся представителем структурной биологии, вырастил множество

превосходных ученых, а шестьдесят пять лет для ученого – не возраст, он мог бы плодотворно работать

еще много лет. Я бесконечно благодарен ему за помощь.

Через пару недель меня пригласили выступить с лекцией в синхротронном комплексе в Гренобле. Также

туда прибыла с лекцией Ада. Я продемонстрировал самые свежие из наших исследований, не сообщив

ничего нового. При показе первого слайда я услышал щелчок и обернулся в зал – кто-то делал снимок.

Сначала я подумал, что это сотрудник синхротрона. Но щелчки прозвучали при всех слайдах.

Оказалось, что фотограф – один из гамбургских сотрудников Ады. Когда я написал ему и сообщил, что с

радостью вышлю копию моего доклада, он сказал, что «бывшие коллеги попросили его сделать

небольшой отчет о моей лекции». Конкуренты не получили ни крупицы сверх той информации, что уже

была опубликована.

У этой истории был интересный эпилог: год спустя, когда структура уже была завершена, а результаты

опубликованы, я читал лекцию в том же месте. Как только я начал говорить, какая-то девушка из зала

сделала снимок. Изрядно рассердившись, я остановился и сказал, что фотографировать нет нужды – она

может получить CD с моей лекцией, если желает. Тогда в первом ряду поднялся директор комплекса, извинился и пояснил, что девушка-фотограф просто делает отчет для их бюллетеня.

Когда слово взяла Ада, мне тотчас стало ясно, что я недооценил ее темп. Ее карты существенно

улучшились, стали куда качественнее любых наших. Они все еще были недостаточно хороши, чтобы

приступать по ним к сборке атомной структуры, но сложно было сказать, как скоро она достигнет

следующего этапа. Многие из ее новых данных были получены в Аргонне.

Возвращаясь назад, я понял, что два дня на APS будут решающими. Мы не могли позволить себе

провала или полагаться на волю случая. Бил, которому помогали Роб и Джонни Кэш, самоотверженно

наморозил сотни кристаллов, разложив их по сосудам Дьюара. Мы составили таблицу, в которой

тщательно указали местоположение каждого кристалла. Половину кристаллов мы проверили на

синхротроне в Дарсбери, уточнив их качество и размеры ячеек, чтобы лучшие из них выдержать в

реактиве с тяжелыми атомами. Бил самостоятельно провел на синхротроне в Брукхейвене сорок восемь

бессонных часов для уточнения качества кристаллов. Загрузив три дьюаровских термоса лучшими

кристаллами, мы собрались в нашу поездку, понимая, что теперь на кон поставлено все.

Глава 13

Последний штурм

Наступил конец марта 2000 года. Я, Бил, Дитлев и Роб прибыли в аэропорт Хитроу с тремя

дьюаровскими сосудами. По словам Брайана, они напоминали маленькие

термоядерные бомбы. Главное

было – не называть их так в аэропорту, чтобы никому из сотрудников не пришло в голову их открыть и

перегреть драгоценные кристаллы. Сегодня ни одна авиакомпания не приняла бы в багаж такой груз –

сосуды пришлось бы пересылать отдельным транспортом.

Стоял морозный день, когда мы приземлились в Чикаго, взяли напрокат машину в международном

аэропорту О’Хара, а оттуда поехали в Аргонн. После бессонной ночи мы отправились в Центр

структурной биологии (SBC), где нас встретили Анджей и его коллега Стив Джинелл. Аппараты, работающие от пучка синхротронного излучения, – невероятно сложные устройства, двух одинаковых

не бывает, поэтому гостям требуется любая помощь от местного коллектива. Наш сеанс начался с

инструктажа по технике безопасности и обзорной экскурсии.

Я с некоторой опаской ожидал встречи с Анджеем. Возможно, он испытывал лояльность к Аде и Пол

просто принудил его ответить ее конкуренту. Но мои страхи оказались безосновательными.

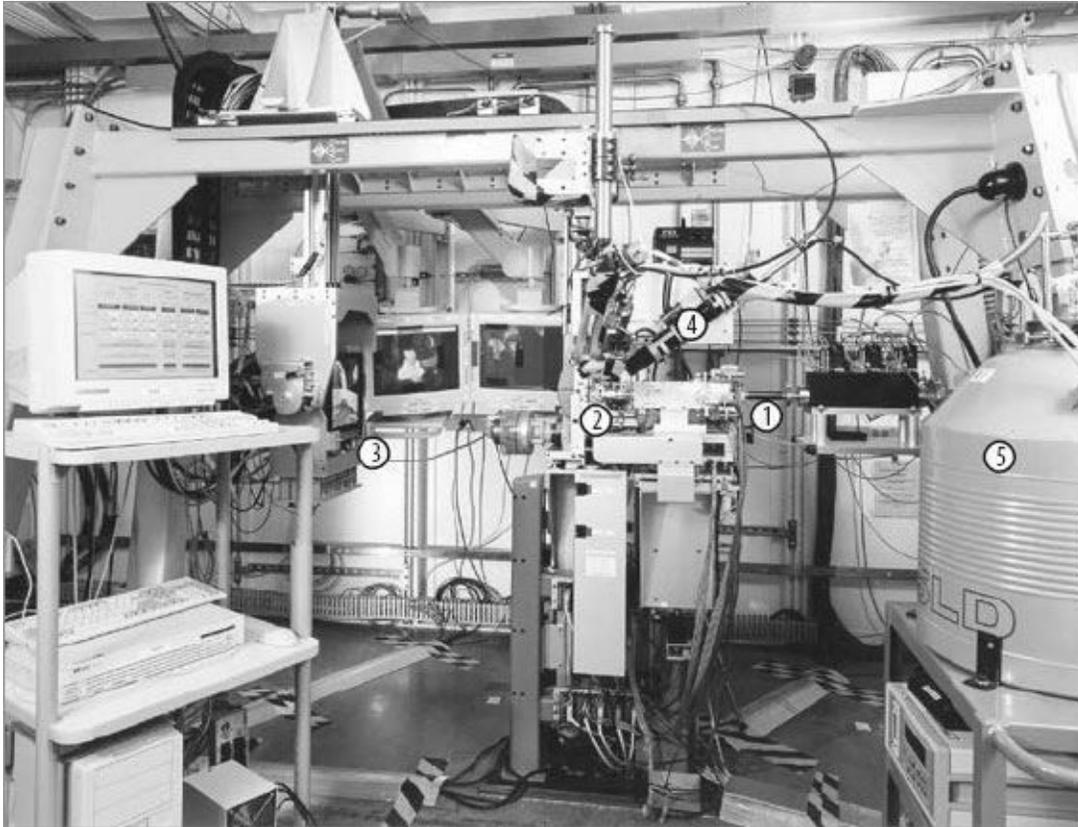


Рис. 13.1. Так выглядит кристаллографический аппарат в SBC на синхротроне APS в Аргонне.

Рентгеновский пучок справа попадает в трубку (1) и бомбардирует кристалл (2). Рентгеновские лучи

подвергаются дифракции и измеряются при помощи ПЗС-детектора (3). Охладитель (4) держит

кристалл в струе чрезвычайно холодного азота, поступающего из дьюаровского резервуара с жидким

азотом (5). (Публикуется с разрешения Анджея Йоахимьяка, Аргоннская национальная лаборатория) После растянутой вводной части, отобравшей у нас какую-то долю бесценных сорока восьми часов, мы

приступили к сбору информации. Первая дифракционная картинка оказалась лучше, чем мы когда-либо

получали на наших кристаллах. Анджей был рядом, чтобы удостовериться,

что наша стратегия

сработает. Практически никто ранее не пользовался мощностями их пучковой линии, чтобы

предориентировать кристаллы и снимать с них более точные аномальные данные, так что для этого им

потребовалось запустить отдельную программу. В ход пошли первые кристаллы; мы сделали наши

тестовые снимки и задали программе сориентировать их. Затем сделали еще снимок, чтобы убедиться, что все работает. Картинка выстраивалась превосходно: теперь у нас получился идеально

симметричный узор из пятен, которые расходились во все стороны в неизменно хорошем разрешении.

Приготовления почти завершились.

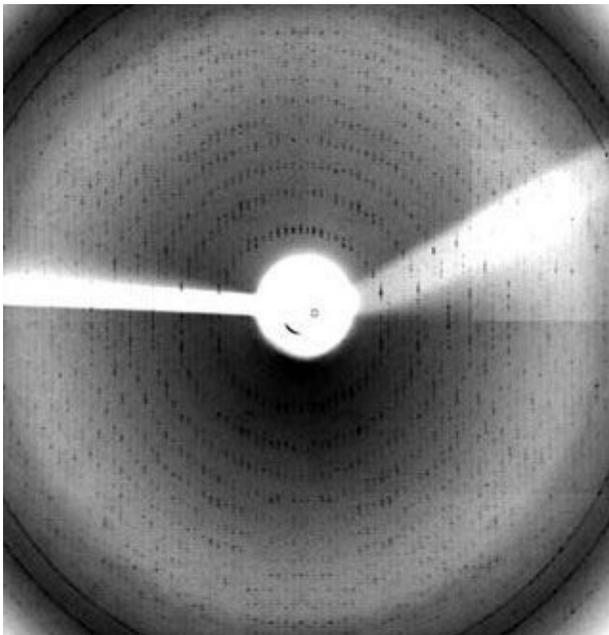


Рис. 13.2. Изображение выстроенного дифракционного узора от кристалла 30S, полученное на

синхротроне APS в Аргонне

Почти – потому что я допустил ошибку. Для измерения данных кристалл нужно повернуть на

сверхмалый угол, скажем, с $0,0^\circ$ на $0,1^\circ$ и т. д., замеряя все пятна, удовлетворяющие условию Брэгга в

данном диапазоне. Выбрав шаг в $0,1^\circ$, я не учел, что кристаллы не идеальны, а включают мозаику из

крошечных блоков, немного по-разному сориентированных относительно друг друга. Любой блок будет

удовлетворять условию Брэгга, но в разных точках вращения. Произошло наложение пятен, мешающее

измерить значения интенсивности каждого.

К счастью, Анджей сразу заметил эту проблему и посоветовал нам уменьшить величину поворота для

каждого кадра – то есть отбирать данные более тщательно. Если бы не эта подсказка, сам факт отличной

дифракции наших кристаллов оказался бы бесполезен: мы не смогли бы измерить полные данные в

высоком разрешении, и наши карты получились бы гораздо хуже. В тот момент решилась судьба

расшифровки всей структуры.

Мне сразу стало совестно за недоверие к Анджею. Они со Стивом Джинеллом переживали вместе с

нами и помогали. В какой-то момент нам даже пришлось будить Стива среди ночи, поскольку процесс

остановился, а мы не знали, как его перезапустить. Анджей также привлек к делу Владека Минора, своего друга из «польской кристаллографической мафии», чтобы тот доработал программу для

измерения значений интенсивности: мы собирали гораздо больше кадров под меньшими углами

вращения, и стандартная версия с нашими требованиями не справлялась. Эту программу, NKL2000, написали Збышек Отвиновски и Владек.

Физик Збышек эмигрировал в США и нашел работу в лаборатории Пола Сиглера, тогда

располагавшейся в Чикаго. Он заметил, как несколько работников лаборатории вычисляют карту

Паттерсона, и сказал: «Похоже на функцию автокорреляции». Они заинтересовались, откуда этот

парень-помощник знает, что это такое. Пол настолько впечатлился Збышеком, что убедил его поступать

в аспирантуру. Пол рассказывал, что ему позвонили из экзаменационной комиссии и сказали, что

подозревают одного соискателя, который набрал наивысший балл, в жульничестве. Узнав, что это

Збышек, Пол рассмеялся и рекомендовал экзаменаторам не беспокоиться. Еще Збышек был автором той

самой программы, при помощи которой я расшифровал мою первую структуру MAD, после чего и стал

подумывать об изучении рибосомы.

Оценив, как здорово нам все помогали, пока мы занимались сбором данных, я задумался о том, насколько же сложно все зачастую переплетено в мире науки. Как и многие другие, Пол также работал в

LMV. Хотя мы были знакомы много лет, я обратился к своему наставнику Питеру, чтобы тот попросил

Пола замолвить за меня словечко перед своим воспитанником Анджеем.

Анджей и Збышек знали друг

друга не только потому, что оба были поляки, но и потому, что обоим в науке продвигал Пол. Кроме того, это помогло мне осознать, насколько все осложняется, если ты находишься за пределами этого узкого

круга, в котором разворачивается действие, и как тяжело туда войти человеку со стороны.

Так или иначе, мы двигались к цели. Чтобы выжать из наших сорока восьми часов максимум, мы

спланировали операцию почти по-военному. Каждый из нас отрабатывал двенадцатичасовую смену, после чего шесть часов отдыхал, так что в любой момент у нас был при деле человек, опытный по части

кристаллографии, и человек, который не слишком устал. Я решил взять себе смену с 3:00 до 15:00, чтобы не выбиваться из гринвичского времени.

Данные поступали таким потоком, что мы с трудом успевали их собирать. Нам было просто необходимо

обрабатывать данные на лету, чтобы знать, какой кристалл подставить следующим и какую часть

информации еще остается собрать. Именно тогда я оценил, как здорово Дитлев разбирается в

вычислениях. Он писал сложные компьютерные алгоритмы, в которых достаточно было изменить всего

несколько ключевых слов, чтобы компьютер сразу приступал к обработке следующей порции данных.

Сорок восемь изнурительных часов подошли к концу, мы завершили наш марафон. Настало время

проверить, где получились пиковые значения от тяжелых атомов. Когда вычисления наконец позволили

вывести пики, те оказались лишь немного выше фонового шума. Сердце мое упало. В комнате

воцарилась звенящая тишина. Уже из чистого отчаяния я проверил код и заметил, что мы допустили в

нем ошибку. Исправили ее, переделали расчеты. И тогда перед нами предстали они: крупнейшие пики, в

двадцать пять раз превышавшие уровень шума. Их было больше, чем мы видели когда-либо ранее. Все

напряжение прошлого года вдруг исчезло. Я принялся отплясывать по комнате со словами: «Мы

прославимся!»

Всего через несколько дней после возвращения в Кембридж мы составили красивые и подробные карты

субъединицы 30S, на которых четко различались очертания отдельных оснований РНК и

аминокислотные остатки белков. Пришло время приступать к расшифровке молекулярной структуры. К

счастью, эту работу мы начинали не с нуля. Воспользовавшись картами с низким разрешением, которые

мы сгенерировали ранее, Брайан уже в общих чертах определил, какова именно вторичная структура

РНК в большей части субъединицы, и, опираясь на биохимические данные, выяснил местоположение

всех белков. Поэтому мы сразу занялись детальным изучением атомной структуры, составляя каждую из

аминокислот, входивших в двадцать с чем-то белков, а также каждый нуклеотид РНК.

Чтобы получить химические группы нужной плотности, требовалось день за днем в темной комнате

смотреть через стереоочки на графический терминал.

Это было еще до наступления дней, когда видеоигры позволили удешевить графическое аппаратное

обеспечение. Тогда даже в LMB было всего четыре терминала, настолько быстрых, чтобы виртуально

поворачивать крупную молекулу. Когда мы застолбили все четыре терминала на целые дни, наши

коллеги были раздражены, но я рассказал им о безотлагательности нашей ситуации, и они отнеслись к

нам с пониманием. В конце концов мы согласились освободить один из терминалов для общего

пользования, а сами засели в видеографической аппаратной на несколько недель. Распределили между

собой субъединицу 30S по частям, и каждый взялся за сборку своей доли.

Занимаясь структурой молекулы, мы собрали и другие данные, передавшие нам, как работает рибосома

и как ее должны блокировать антибиотики.

Существовал ряд проблем, связанных с вариабельностью наших кристаллов, и мы решили добавить

антибиотик. Эндрю исследовал множество антибиотиков, связывающихся с рибосомой, а также прочел



статьи Гарри, чтобы выяснить, какие части РНК «закрывает» каждый антибиотик. Он нашел

комбинацию из трех таких антибиотиков, которые, на наш взгляд, должны были связываться с разными

участками рибосомы – и с ними у нас получились красивые кристаллы, дававшие хорошую дифракцию.

Эндрю с коллегами взяли эти кристаллы на синхротрон ESRF в Гренобль. К счастью, данный аппарат, ранее доставлявший некоторые проблемы, уже работал хорошо. У нас в распоряжении были данные по

субъединице 30S, с которой связываются три антибиотика: спектиномицин, стрептомицин и

паромомицин. Они были известны уже полвека, но никто не видел, каким образом они «выключают»

рибосому.

Расшифровать первую структуру большой и сложной молекулы довольно

тяжело из-за проблем с

фазами. Но после того как такая первичная структура уже получена, относительно легко увидеть, как с

ней связывается маленький антибиотик. Для этого нужно собрать данные по кристаллам, в которых к

молекуле был добавлен антибиотик, а затем рассчитать, чем этот кристалл отличается от кристалла

чистой молекулы. В результате получаются разностные карты Фурье. Так как в нашем случае сразу три

антибиотика одновременно прикреплялись к разным частям субъединицы 30S, нам удалось рассмотреть

все три на одном наборе данных.

Рис. 13.3. Брайан Уимберли у графического компьютера. В течение целого года большую часть рабочего

времени он провел в этой темной компьютерной видеографической аппаратной

Я давно мечтал об этом. Однако в моих грезах мы должны были корпеть над структурой молекулы и

размышлять, как функционируют те или иные ее элементы. В реальности же мы не могли позволить

себе такой роскоши, поскольку другие группы были близки к тому или иному результату.

Том и Питер уже обнародовали информацию о своих структурах, хотя пока и не раскрывали всех

деталей. Ада также делала успехи. Всего парой месяцев ранее у меня было назначено выступление на

международной конференции в Гейдельберге, куда также был приглашен Том, но, поскольку к тому

моменту мы еще не совершили нашего прорыва и не имели картины высокого разрешения, я отказался

от этой лекции. Также я не стал выступать на конференции по тРНК, где Том рассказывал о полученной

ими структуре. Это было особенно неловко, поскольку конференция проходила в Кембридже.

В июле должны были состояться две важные конференции. Первая – Международный биохимический

конгресс, триеннале в Бирмингеме. Другую конференцию Гарри с коллегами организовали в Санта-

Крусе. Между этими мероприятиями было всего несколько дней, и на них ожидались представители

всех групп. Если бы мы и туда не явились, это воспринималось бы как явное отставание, но я и тогда не

хотел раскрывать наши находки, прежде чем мы отправим в печать статьи. Я позвонил редактору *Nature*, сообщил, что проблема нам поддалась и скоро будет статья.

Вдруг в разгар этой неистовой деятельности я получил странное письмо с гренобльской почтовой

маркой, подписанное «от Роберта». Отправитель предупреждал, что присутствовал на наших с Адой

лекциях в Гренобле в начале того же года, поэтому не советует мне делать доклад ни в Бирмингеме, ни в

Санта-Крусе, поскольку я буду выглядеть непрезентабельно по сравнению с Адой. Я показывал письмо

коллегам, но мы не вычислили автора. Если кто-то хотел нас испугать, то добился противоположного

эффекта.

Пока мы писали статьи, я отправился на конференцию в Эриче, красивый горный средневековый

городок на Сицилии, где время от времени проходили встречи по кристаллографии. Однажды я там

побывал илюбил это место. Ожидалось, что туда приедет Том, но он перенес операцию на глаза и не

смог прилететь. Я сделал очень общий доклад о проблематике рибосом и намекнул, что у нас есть

прогресс. Уехав пораньше, чтобы вернуться к работе над статьей, я разминулся со Стивом Харрисоном.

Когда он встретил Ричарда Хендерсона, тот сказал ему, что мы практически расшифровали структуру, о

чем я сам там никому не говорил.

Стива очень коробила рибосомная гонка, и вскоре он написал мне, чтобы поделиться своими чувствами.

Он был взбешен тем, что *Nature* отклонил последнюю рукопись Ады из-за того, что рецензенты не

увидели там серьезных дополнений к нашему прошлогоднему материалу. Стив, видевший рукопись, яростно с этим не согласился. Ему казалось, что статьи разных групп должны выпускаться поочередно

как дополнения друг к другу. Я же считал, что Ада хочет всех обставить, поэтому торопится

опубликовать статью о незавершенной структуре, и неудивительно, что рецензенты *Nature* ее отклонили.

В конце концов оказалось, что Стив был прав.

С самого возвращения из Аргонна с хорошими картами мы работали не покладая рук. Писать научные

статьи вообще тяжело, а тем более – если чувствуешь себя словно на мушке. Структура была гораздо

сложнее какой-либо расшифрованной ранее. То и дело мы выбрасывали или переписывали целые

разделы, начинали срываться. Пожалуй, еще сложнее было сопроводить текст иллюстрациями, эта

работа легла на плечи Дитлева и Била. Изображения сложных молекул обычно выглядят как

беспорядочные клубки разноцветных макарон, и крайне сложно подобрать цвета для выделения ее

составляющих. Дитлев стремился к пастельным оттенкам и подолгу спорил с Билом, предпочитавшим

яркие и контрастные цвета. Зная, что я буду снова и снова просить что-нибудь поменять, Дитлев написал

компьютерную программу для рисунков.

Думаю, стресс и адреналин помогли интеллектуально сконцентрироваться. Статьи были завершены

всего за день до того, как Брайану предстояло отправляться в Санта-Крус, и за пару дней до

конференции в Бирмингеме. Я так переживал, что рукописи могут задержаться или потеряться, что

поручил Билу поездом ехать в Лондон и лично доставить четыре экземпляра в офис *Nature*.

Мы были полностью вымотаны, но именно тогда настало время раскрываться. В пятницу Брайан

прочитал лекцию в Санта-Круссе, а я – тот же самый материал в понедельник в Бирмингеме. Брайан

мучился от полного выгорания. Начо Тиноко, который был не в курсе событий, произошедших с его

аспирантом, упрекнул Брайана в отсутствии энтузиазма в работе над диссертацией. Я сочувствовал ему, но знал, что статья станет вкладом в его репутацию. Брайан сообщил, что карты Ады выглядят хуже

наших, но у нее есть модель рибосомы, где расставлены пятнадцать-двадцать белков и РНК.

Бирмингемский лекционный зал располагался на цокольном этаже конференц-центра. Ада и Марин ван

Хил, специалист по электронным микроскопам, проецировали изображения с компьютера, тогда как все

остальные до сих пор по старинке пользовались пленочными слайдами. В Бирмингеме Ада заявила, что

располагает качественными картами, и расставила по местам все белки, кроме одного, но не может их

показать из-за проблем с компьютером. Те белки, которые она показала, выглядели неполными, поскольку в них не просматривались длинные змеевидные белковые нити, которые смогли увидеть и

мы, и йельская группа. Бил разозлился и хотел об этом упомянуть, но я напомнил ему, что придирки

выглядят грубо и мелко.

Наша эйфория вновь пропала летом, когда стали выходить статьи. Сначала появилась пара длинных

работ в *Science* от йельской группы. Они воспользовались тем же гексаамминовым соединением, что и

Джейми Кейт. Более того, они даже получили соединение от самого Джейми. Любопытная техническая

деталь заключалась в том, что они смогли справиться с серьезной кристаллографической проблемой, именуемой двойникованием. Найдя ее в своих кристаллах, они предположили, что именно она долгое

время тормозила проработку структуры. Если кристалл состоит из двух разнотипных решеток, разные

пятна в детекторе оказываются ровно на одних и тех же местах. Если не заметить, что пятна получены

не от одной решетки, а от разных, то анализ данных даст бессмысленные результаты. Даже когда о

факте двойникования известно, вычислить вклад каждой решетки практически невозможно. Но один из

участников йельской группы случайно увеличил концентрацию соли, приблизив ее к исходным

условиям, в которых синтезировались кристаллы 50S, и проблема двойникования снялась сама собой.

Мне до сих пор непонятно, были ли исходные кристаллы Ады двойниковыми, либо двойникование

началось из-за сниженной концентрации соли в том растворе, которым изначально пользовалась

йельская группа при заморозке своих кристаллов.

Йельская структура выглядела впечатляюще. Том Чек, тот самый, кто впервые обнаружил, что РНК

может проявлять и ферментные функции, то есть провоцировать

химические реакции, лично написал

короткое эссе в качестве введения к этой статье. Завершая его, он отметил, что нам показали всего один

красивый кадр, а мы хотим увидеть целый фильм о том, как работает рибосома.

Затем вышла статья Ады, опубликованная в *Cell*. Действительно, она добилась серьезных улучшений по

сравнению с прошлогодними данными, но ее картинка и близко не могла сравниться по точности и

полноте с нашей. Следующие три недели, казалось, были нескончаемыми. Я раздражался, что *Nature* так

затягивает с публикацией, тогда как журнал должен быть благодарен за такой материал. День за днем я

все сильнее унывал, что люди воспримут нашу и ее работы как равноценные и что мы запаздываем

всего самую малость.

Оказалось, что я зря переживал. Когда вышли наши статьи, всем сразу стало понятно, что в них

конкретно и полностью описана структура субъединицы 30S, и именно этой структурой все с тех пор и

пользуются. Вот так, именно как хотелось Стиву Харрисону, мы с Адой продолжали дополнять друг

друга. В конце концов, как он и надеялся, были по достоинству оценены мы оба, но до этого события

предстоял еще долгий путь.

Глава 14

Новый континент на горизонте

Атомные структуры субъединиц казались удивительными. Ощущение было такое, словно мы пристали к

новому континенту и увидели там своеобразный ландшафт. Сразу же бросались в глаза несколько

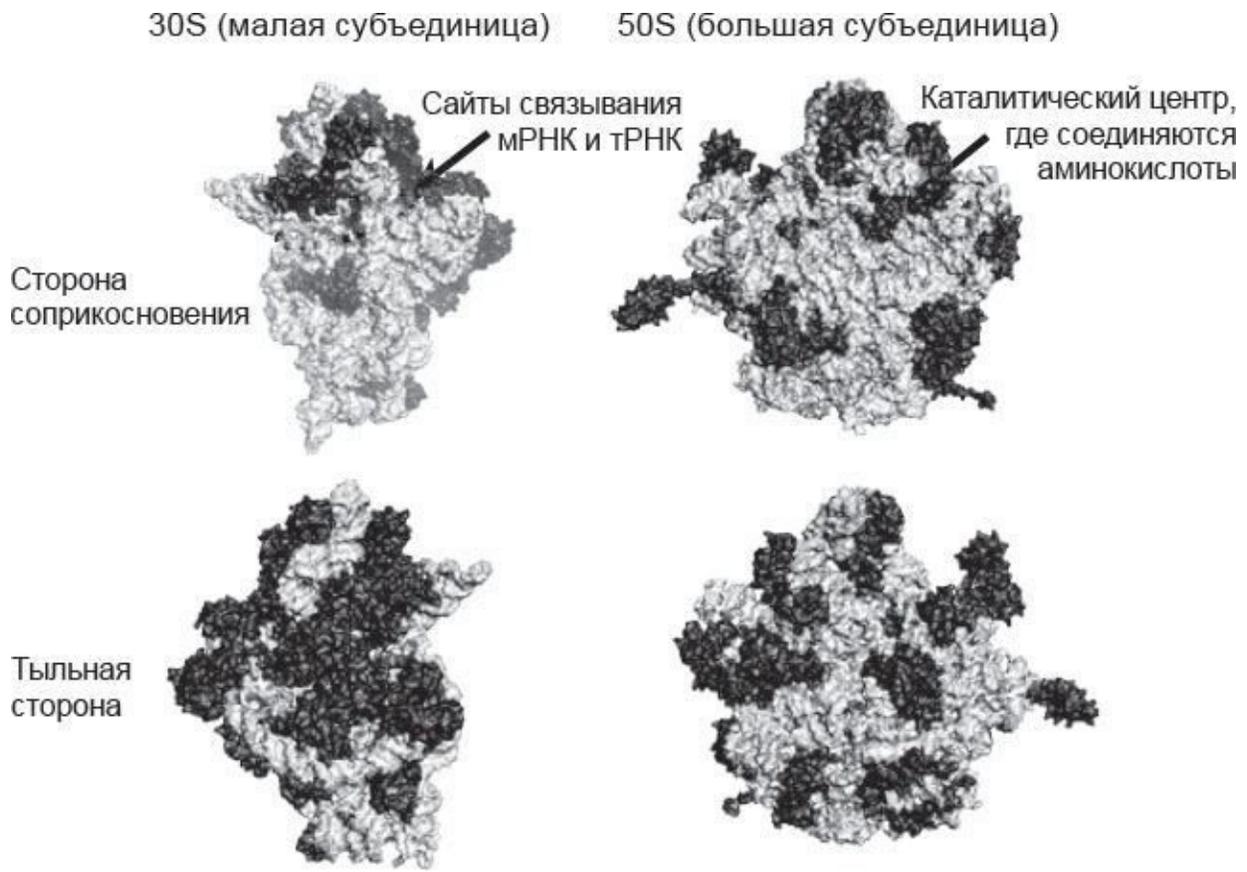
ключевых вещей. Во-первых, древнее ядро рибосомы, содержащее важные элементы, почти целиком

состояло из РНК. Структуры обеих субъединиц явно свидетельствовали, что история рибосом уходит

корнями в древний мир РНК, точно как и предполагали Крик и другие более чем тридцать лет назад.

Белки почти полностью локализовались на периферии рибосомы преимущественно на задней части

субъединиц, так что интерфейс, поверхность между двумя субъединицами, которая связывает тРНК,



почти полностью состоит из РНК. У белков обнаружались длинные хвосты, проникавшие внутрь

рибосомы, содержащие множество положительно заряженных аминокислот, что усиливало связь между

белком и отрицательно заряженной РНК. Субъединица 50S вдвое превышала по размеру 30S, и там РНК

была еще сложнее и запутаннее.

Рис. 14.1. Фронтальная и тыльная поверхности двух субъединиц; здесь видны сравнительно темные

белки и светлая РНК

Чтобы в точности определить, где именно образуется пептидная связь, йельская группа внедряла в

каждый кристалл соединение, имитирующее две аминокислоты, прикрепляющиеся к кончикам РНК в

момент стыка. Локализация соединения в структуре кристалла позволяла определить, где именно в

рибосоме располагается каталитический центр. Он был полностью окружен элементами РНК, подтверждая тем самым, что рибосома действительно является рибозимом, как уже давно подозревали

ученые.

Йельская группа использовала биохимические данные, которые для них подготовил коллега Скотт

Стробел, и в деталях описала механизм, управлявший реакциями при соединении двух аминокислот. Но

здесь они перестарались. Биохимические данные не отражали того, что происходило в клетке, и многие

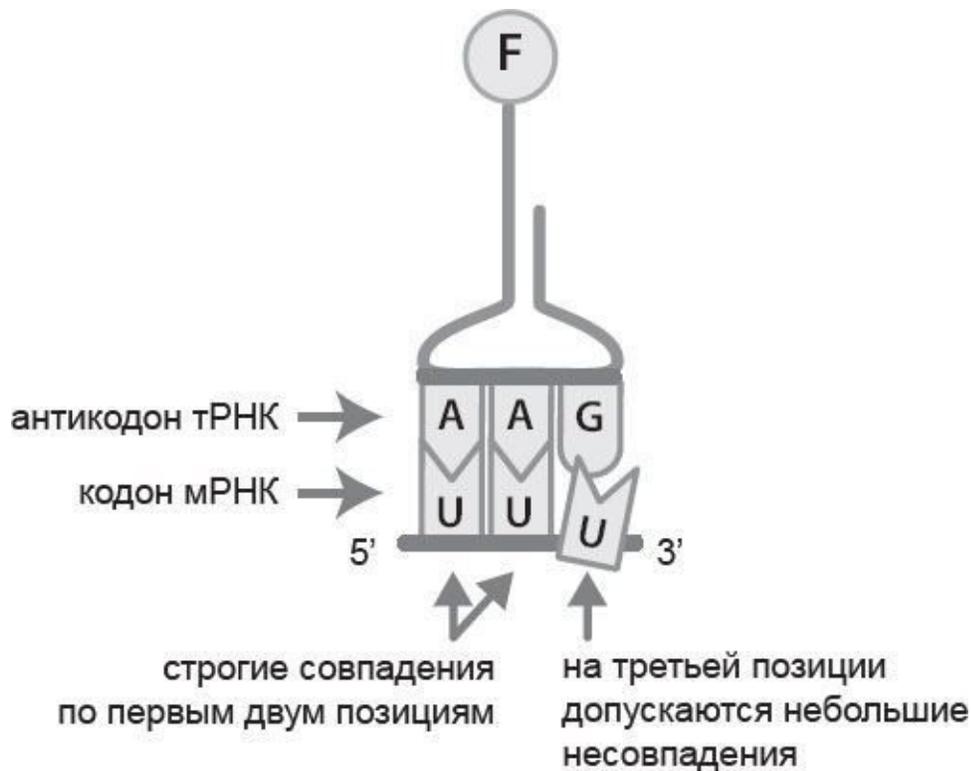
химики раскритиковали предложенный механизм. Готовность усомниться – двигатель науки. Наконец, талантливый студент Тома, Мартин Шмайнг, сгенерировал другие структуры, имитирующие тРНК и

аминокислоты, связывающиеся с большой субъединицей. Руководствуясь ими, многие биохимики, включая Скотта, выявили мельчайшие детали реакции, в частности способ перехода протонов одной

группы в другую. Я едва понимал что-либо в этих сложных химических экспериментах. Но такая

детализация приблизила нас к описанию важнейшей биохимической реакции – синтезу белковой

цепочки.



Если основная задача субъединицы 50S – катализ реакции соединения аминокислот для образования

белковой цепочки, то 30S должна гарантировать точное считывание и трансляцию генетического кода в

мРНК. Каждый кодон в мРНК считывается входящей тРНК, подносящей к рибосоме новую

аминокислоту, – происходит декодирование. Загадка считывания кода в следующем: существует

шестьдесят четыре разновидности кодонов, тогда как аминокислот всего двадцать и вариантов тРНК

тоже не так много, поэтому несколько кодонов считываются одной тРНК и кодируют одну

аминокислоту. Крик, занимаясь расшифровкой генетического кода, заметил, что чаще всего эти

несколько кодонов различаются только с третьей позиции, и предположил, что тРНК может быть

неоднозначной, допуская «разночтения» на определенном уровне.

Иными словами, для совпадения между тРНК и кодоном на первых двух позициях требуется строго

определенная пара оснований, а на третьей – не всегда. Почему?

Связи, в которых парные нуклеотиды соответствуют (комплиментарны) друг другу (например AU или

CG), прочнее связей несоответствующих нуклеотидов (например UG или AC). Но не настолько, чтобы

рибосома была так избирательна при сопоставлении нужной тРНК с кодоном. Обычно ошибки в

рибосоме встречаются реже одной на тысячу позиций, то есть точность ее гораздо выше, чем у самых

лучших лабораторных синтезаторов пептидов. Кроме того, рибосома справляется с этим удивительно

быстро; в типичной бактериальной клетке она собирает около двадцати аминокислот в секунду. Как же

рибосома достигает такой точности?

Рис. 14.2. тРНК должна идеально стыковаться кодоном по первым двум основаниям, а по

третьему («неоднозначному») – необязательно

Мы изучали антибиотик паромомицин, который повышает количество ошибок считывания кодонов в

рибосоме. Синтезированная нами структура 30S с паромомицином показала, что при связывании с этим

белком два основания выплетались из своей длинной спирали и оказывались там, где должны

находиться кодон мРНК и антикодон тРНК, то есть нарушали специфичность узнавания тРНК. Но

подробности этого процесса оставались неясны, поскольку у нас в кристалле не было мРНК и тРНК.

Чтобы понять, как может происходить декодирование, мы пытались делать комплекс из мРНК и тРНК с

субъединицей 30S, а еще лучше – с целой рибосомой. Однако с такой кристаллической формой этот

прием не работал по странной причине. Существуют два сайта: один удерживает для тРНК растущую

белковую цепочку (Р-сайт), а другой имеет декодирующий центр, к которому прикрепляется тРНК, подносящая новую аминокислоту (А-сайт). Участок тРНК, называемый шпилькой, связывался с Р-

сайтом соседней молекулы. Если бы мы добавили мРНК и тРНК к субъединице 30S до кристаллизации, то комплекс заблокировал бы контакт со шпилькой соседней молекулы, что не дало бы сформироваться

кристаллу. Но был и другой вариант решения этой проблемы.

Как и в случае с типичными белками, между рибосомными субъединицами существуют каналы с водой, через которые можно внедрять в кристалл мелкие соединения (например, антибиотики), чтобы они

просачивались по этим каналам и достигали своего целевого сайта в субъединице 30S. Специалисты

давно внедряют лекарства и ингибиторы в кристаллы ферментов, чтобы понять, как эти ферменты

действуют.

Мы заметили, что пространство между соседними молекулами 30S в кристалле позволяет вместить

мелкие белки или молекулы РНК, в которых более тысячи атомов, гораздо больше, чем в антибиотике.

Ранее никто этого не делал. Эндрю Картер проверил эту идею с белковым фактором IF1, помогающим

запустить трансляцию рибосомы. Было известно, что он связывается с А-сайтом. Эндрю взял в

Гренобль кристаллы 30S, выдержанные в IF1, а по возвращении торжественно продемонстрировал

карты, где четко просматривался этот белок. Так вскоре после расшифровки структуры 30S у нас

появился ее снимок с белком, помогавшим рибосоме начать работу.

Мы сразу стали продумывать такой же эксперимент с фрагментами РНК, имитировавшими кодон на

мРНК, а также со шпилькой, имитирующей антикодонную петлю тРНК. Мы надеялись, что один из

фрагментов поместится в щель, через которую обычно связывается мРНК, а другой фрагмент работает

как антикодонная петля тРНК. Это казалось безумием.

Поставить этот эксперимент мы доверили Джеймсу Оглу, новому аспиранту. Он родился в Германии в

семье англичан и являл собой образец нового европейца, полиглота, которому уютно во многих странах.

Он был одаренным, очень уверенным в себе и имел много других интересов, например замечательно

играл на скрипке на любительском уровне. Выполнив эксперименты, он отправился с Дитлевым и

другими в Аргонн.

Как только они прислали мне данные, я сразу понял, что происходит. Антибиотик паромомицин не

только закрывал собой два первых основания, но и видоизменял третье. Вместе три основания играли

роль считывающей головки и вклинивались в бороздку между основаниями кодона и антикодона на

уровне первых двух пар оснований, распознавая форму тех пар оснований, что находились между тРНК

и мРНК на первых двух позициях, но не на третьей. Фактически субъединица размещалась рядом с

кодоном и антикодоном, причем если бы расположенные на первых двух позициях пары оснований

имели неподходящую форму, то этого бы не происходило.

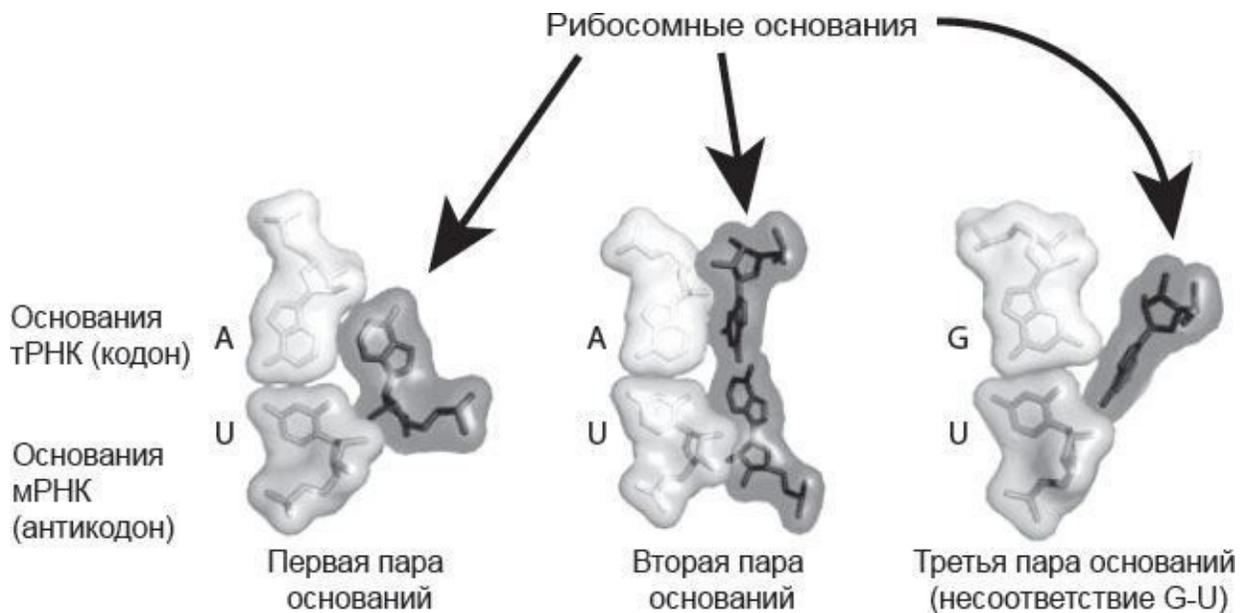


Рис. 14.3. Рибосома распознает форму пар оснований «кодон – антикодон» на первых двух позициях, но

не на третьей

Как впервые заметил Уотсон (когда они с Криком догадались о том, что молекула ДНК имеет форму

двойной спирали), пары оснований АТ и GC (а также обратные им, ТА и CG) обладают практически

идентичными очертаниями, поэтому спираль ДНК могла состоять практически из любых пар оснований

и сохранять при этом примерно одну и ту же структуру. То же касается и РНК, где вместо Т

присутствует U. Итак, правильные пары оснований имеют характерную форму, отличающую их от

несовпадающих, и именно по этому признаку рибосома их находит.

Точность – очень важная концепция в биологии, которая идет на компромисс со скоростью. Излишняя

точность замедлит процессы настолько, что они не смогут поддерживать жизнь. Недостаточная точность

приведет к сплошному браку. Некоторые антибиотики, в том числе паромоцилин, снижают точность

работы рибосомы. Так мы выявили базовую причину, объясняющую точность работы рибосомы и

смысл такой странной трехбуквенной организации генетического кода, но требующего идеальных

совпадений только для первых двух позиций. Как и при образовании пептидных связей, за всю работу

отвечает РНК; это подкрепляет идею о зарождении рибосом в древнем мире РНК.

Все это было крайне захватывающе, но в наших более ранних статьях мы уже намекали на то, что

происходит с рибосомой под воздействием паромомицина, и я волновался, ведь за прошедшее время

группа Гарри улучшила свою структуру 70S, увеличив разрешение с 8 до 5,5 ангстрем. Такое качество

позволяло выстроить новую структуру с нуля. Но им к тому моменту этого даже не требовалось, поскольку у них уже были атомные структуры обеих субъединиц, из которых состоит 70S.

Я переживал, что даже если они не смогут рассмотреть детали непосредственно, все равно догадаются, что происходит, так как расставили по местам тРНК и мРНК, а мы годом ранее описали принцип

действия паромомицина. Поэтому, только увидев результат, я сразу приступил к работе над черновиком

статьи, не дожидаясь, пока Джеймс и другие вернутся из Чикаго. Я знал, что в *Science* должна выйти

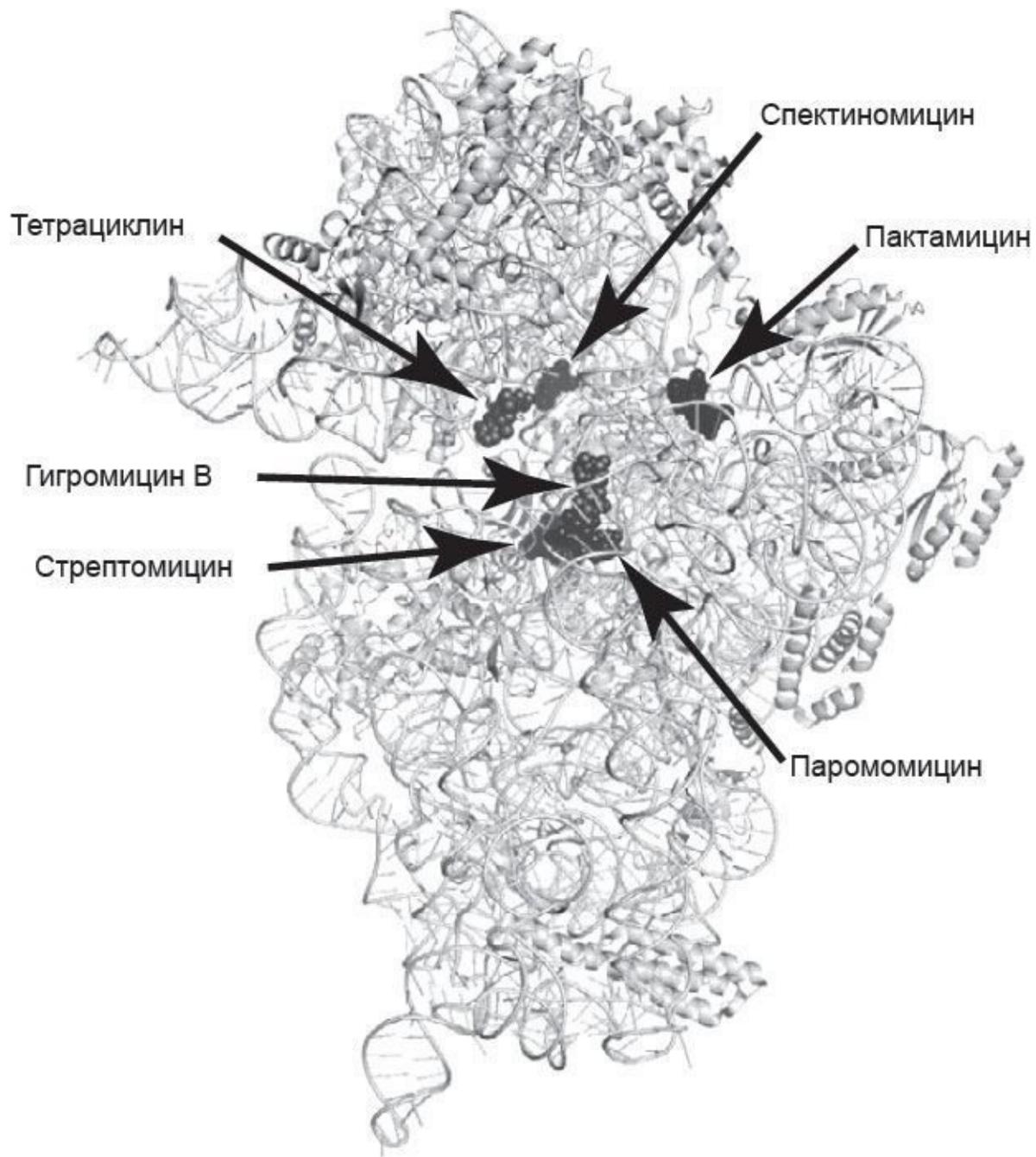
статья Гарри, поэтому связался с редактором и сказал, что две эти работы хорошо дополняют друг друга

по теме считывания генетического кода. К счастью, редакция согласилась, и наши статьи вышли

практически вместе; первым автором в статье группы Гарри значился Марат.

Вдобавок к трем антибиотикам, которые мы разместили в субъединице 30S, Дитлев определил

структуры еще трех антибиотиков, в том числе тетрациклина, важного в клинической практике.



Так появились первые опубликованные материалы о том, как антибиотики связываются с рибосомами и

выключают их. Один из этих антибиотиков, спектиномицин, связывается с поворотной точкой между

головкой и шейкой рибосомы. Головка при движении рибосомы колышется, и, возможно блокируя ее, антибиотик не дает рибосоме двигаться вдоль

мРНК. Другой антибиотик, тетрациклин, не дает

связываться с рибосомой новым тРНК, так что к растущей белковой цепочке не удастся добавить новые

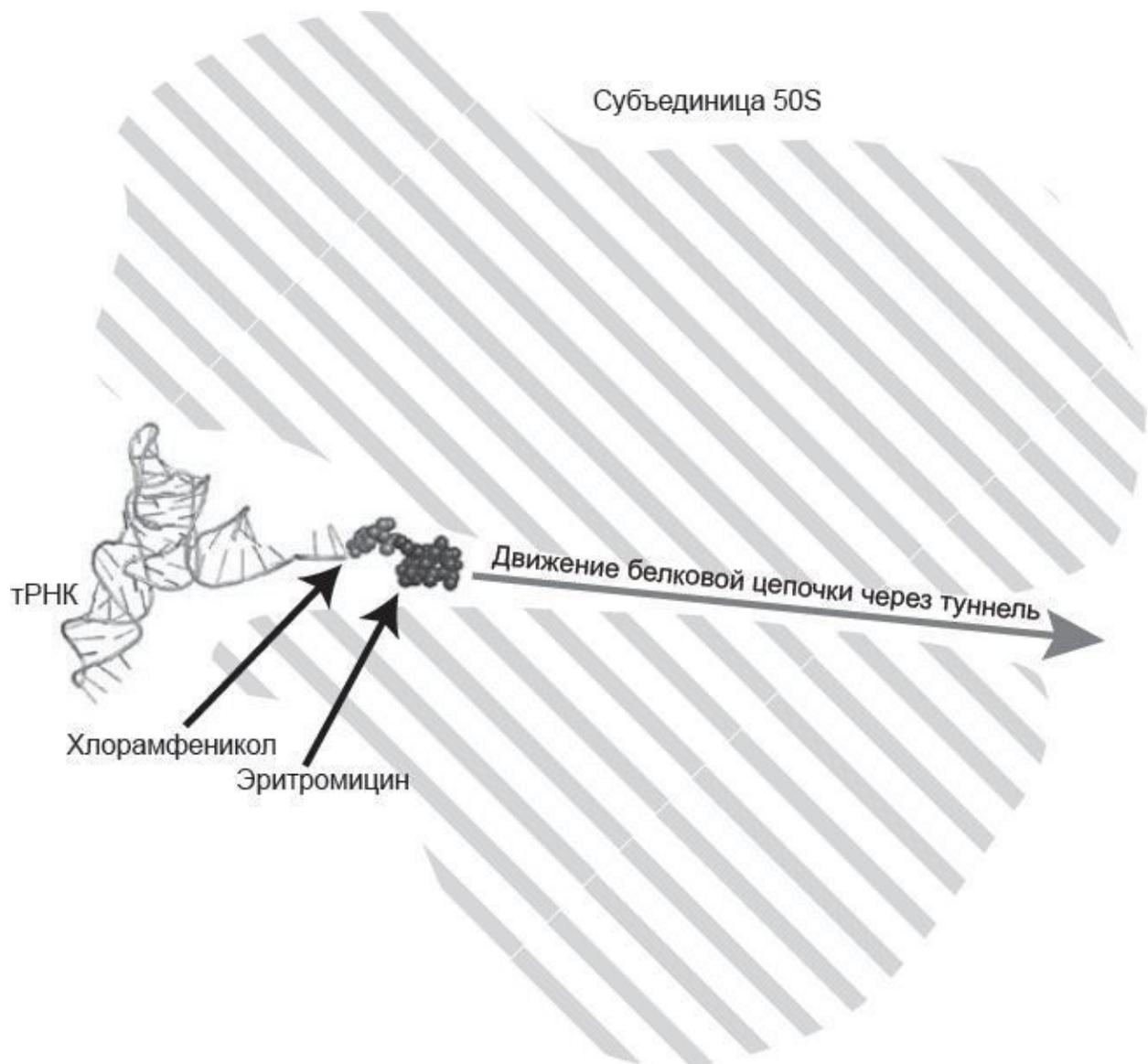
аминокислоты, и рибосома словно застревает в колее.

Рис. 14.4. Антибиотики в субъединице 30S

В последующие годы Ада и Том публиковали работы о разных антибиотиках, связывающихся с

субъединицей 50S. Они описали, что хлорамфеникол не позволяет новым аминокислотам связываться с

50S, поэтому белковая цепочка не может расти. В свою очередь, эритромицин блокирует вход в туннель,



через который появляется новоиспеченная белковая цепочка. Сегодня фармацевтические компании

заинтересованы в использовании этих структур при разработке новых антибиотиков, которые, возможно, помогут побороть резистентные бактерии.

Рис. 14.5. Два антибиотика в субъединице 50S

Было очень приятно совершить все эти захватывающие открытия всего за несколько месяцев перед тем, как нам впервые удалось взглянуть на полную структуру 30S. Но пока мы неистово проделывали все эти

эксперименты, вокруг рибосом была готова вот-вот разгореться затяжная политическая кампания.

Глава 15

Политика признания

Рибосома, долгое время казавшаяся чем-то неинтересным, вдруг стала предметом всеобщих

обсуждений. Говорили о том, что рибосома открывает путь к крупным премиям, даже к Нобелевской, и

на протяжении следующих десяти лет это подчеркивали повсюду, куда бы я ни ездил. Даже после

первых отчетов о состоянии дел, сделанных год назад в Дании, представители групп, занимавшихся

рибосомой, получали массу приглашений где-нибудь выступить. Я торопился закончить работу над

структурой и счел, что поговорить о ней можно и потом, но не стану притворяться, будто премия

нисколько меня не соблазняла.

Практически любой юный студент-естественник когда-нибудь фантазировал о том, как получит

Нобелевскую премию. Эта премия глубоко укоренилась в популярной культуре не только как

свидетельство великого открытия, но и как символ величия ее обладателя. Но когда мы взрослеем, фантазии быстро уступают место реальности. Лишь считанным из ученых когда-либо доводится

общаться с нобелевскими лауреатами. Поэтому никто не заходит в какую-либо дисциплину, сразу

нацеливаясь на крупную награду, скорее молодыми людьми движут любопытство, интерес к проблеме

(ее прикладная сторона или польза для мира), а в более прагматичном ключе – карьерные перспективы.

Тем не менее ученые – тоже люди, они могут быть амбициозны, им присущи состязательность и жажда

признания. Вместо того, чтобы прививать позицию, что работа – это награда сама по себе, научное

сообщество подпитывает в человеке желание ощущать себя выдающимся на фоне коллег, практически

на каждом этапе работы, начиная с первых учебных премий и престижных стипендий. Позже ученые

жаждут, чтобы их избирали в национальные академии наук, что привело бы их к еще более

грандиозным премиям. Это – темная сторона естественного человеческого желания чувствовать

уважение со стороны коллег. Но все эти премии достаются лишь считанным единицам, сотрудникам

элитных институтов у влиятельных наставников с широкими связями – тем, кто зациклен на признании

и славе.

Апогей всего этого – Нобелевская премия, но надо признать, что ее редко получают незаслуженно.

Существует множество малоизвестных премий, и можно подумать, что каждая из них обеспечивает

признание для множества ученых и открытий.

Но различные премии зачастую достаются одним и тем же людям – широко известным маститым

ученым. Часто один комитет присуждает первую награду в новой дисциплине, а потом другие

премирующие органы перестраховываются, поступая аналогично. Более того, основной мотив комитета

– прославить себя и саму премию, а не отметить лауреата, выбрать хорошие примеры для подражания

или подчеркнуть интересные разработки в не самых модных областях. Поэтому многие из этих

комитетов оценивают собственную успешность в зависимости от того, сколько их лауреатов

впоследствии получили Нобелевскую премию.

Как Нобелевская премия приобрела такой статус? Ее учредил шведский химик Альфред Нобель, который изобрел динамит и превратил его в успешную индустрию. Беспokoясь о своем наследстве, он

решил, что основная часть его колоссального состояния должна пойти на несколько премий. Три премии

по естественным наукам – физике, химии и физиологии или медицине – должны были вручаться в

Швеции, как и премия по литературе. Особняком стояла премия мира, которая вручается в Норвегии.

Премии по математике он не учредил.

Время вручения первых Нобелевских премий в 1901 году было благоприятным – зарождалась научная

революция, которая бывает раз в несколько столетий. В физике были открыты квантовая механика, субатомные частицы и теория

относительности, что навсегда изменило наши представления о материи и силах, которые удерживают молекулы. Открытие генов и внутреннего устройства клетки произвело

революцию в физиологии. Многие из первых лауреатов, в частности Планк, Эйнштейн, Кюри, Дирак, Резерфорд и Морган, были титанами, которых запомнят навсегда. Если учесть, какая ошеломительная

сумма денег была на кону (финансовое благополучие до конца жизни), Нобелевская премия стала

синонимом величия. Естественно, механизм премирования получился небезупречным, и некоторые

ученые чудовищным образом оказались ею обделены. К ним относятся: Дмитрий Иванович Менделеев

– первооткрыватель периодической системы, лежащей в основе всей современной химии; Лиза

Мейтнер, объяснившая процесс деления ядра; Освальд Эвери, открывший, что в ДНК содержится

генетический материал. Случались в истории премии и проколы: например, она была присуждена за

лоботомию или за ныне развенчанное «открытие» Иоганна Фибигера, утверждавшего, что круглые

черви вызывают рак. Также премией был обделен Ямагива Кацусабуро, доказавший, что

канцерогенными свойствами обладают вещества, содержащиеся в угольных смолах, – это открытие

положило начало изучению канцерогенов.

Отражая предпочтения академических литературных факультетов, премия достается сомнительным

авторам, которых невозможно читать, либо, того хуже, – посредственным. Премия досталась многим

давно забытым писателям, но обошла Твена, Толстого, Джойса, Пруста, Набокова, Борхеса и Грэма

Грина. В 2018 году, когда я пишу эти строки, в Шведской академии, вручающей премию по литературе, из-за разногласий ушли несколько членов, в том числе первая женщина в составе комитета (секретарь) –

в результате было решено премию по литературе в этом году не присуждать. А что же можно сказать о

премии мира, которая была присуждена Арафату и Киссинджеру, но не Ганди? Значительно позже, в

1969 году, Банк Швеции учредил премию по экономике «имени Альфреда Нобеля», стремясь заработать

на имени. Особенно забавная ситуация сложилась в 2013 году, когда эту премию разделили Юджин

Фама и Роберт Шиллер, как будто премию по эволюции присудили одновременно Дарвину и Ламарку.

Кроме того, имеют место вольно трактуемые правила. Нобель указал, что премия должна присуждаться

за открытие или изобретение, сделанное в предыдущем году, но, поскольку иногда требуется несколько

лет, а то и десятилетия, чтобы уверенно убедиться в важности открытия, от этого правила вскоре

отказались. Второе странное правило – одна премия может быть разделена не более чем между тремя

лауреатами – было окончательно принято лишь в 1968 году. Копируя Нобеля, фонд Ласкера в 1997 году

принял такое же правило для своей премии, также известной как Американская нобелевка. Долгие годы

комитет по вручению Ласкеровской премии возглавлял Джозеф Голдстайн, нобелевский лауреат, открывший фундаментальные биологические основы действия статинов, позволившие предотвратить

миллионы инфарктов и инсультов. Я сам сижу на статинах, поэтому мне лично его исследования

принесли пользу. Но недавно он опубликовал в журнале *Cell* статью, где выступил в поддержку

«правила трех», увязав это число с мистическими свойствами и сравнив такой подход с созданием

полотен-триптихов. Мне кажется, долгие годы руководства чем-либо развивают способность

обосновывать привычки.

Фактически «правило трех» сегодня уже неприемлемо. Это в 1901 году ученые встречались раз в

несколько лет, и не возникало вопросов, кто и что открыл. Сегодня семена идеи, зароненные на

конференции, быстро распространяются по всему миру, и множество людей участвуют в проработке

одной идеи. Не всегда понятно, на каком именно этапе был обеспечен прорыв: при зарождении идеи или

при каком-то дополнении. Кроме того, за последние полвека наука пережила настоящий взрыв, и

поэтому множество важных открытий не были отмечены премией, а сама она все больше походит на

лотерею.

Со временем мы будем слышать много негодований об обделенных премией людях. Такие прорывы, как

открытие бозона Хиггса или секвенирование генома человека, – заслуга крупных совместно

работающих команд, но естественнонаучные Нобелевские премии (в отличие от премии мира) не

присуждаются институтам. И хотя сумма велика, сегодня есть такие награды, по сравнению с которыми

она выглядит смехотворно. По этим и другим причинам Нобелевская премия рискует утратить свой

уникальный вожденный статус.

Среди недавно появившихся премий, которые могут составить конкуренцию Нобелевской, можно

назвать Премию за прорыв. Это детище Юрия Мильнера, физика, ставшего бизнесменом и

заработавшего миллиарды венчурных капиталов. Он решил награждать известных физиков, занимающихся теорией струн, которым никогда не получить Нобелевскую премию, поскольку эта

теория до сих пор не поддается экспериментальной проверке и близка скорее к философии, нежели к

естественной науке. Одним махом он присудил девятерым физикам-струнникам премии по три

миллиона долларов *каждому*. Впоследствии он убедил присоединиться к этой инициативе других

миллиардеров, в частности Сергея Брина и Марка Цукерберга, поэтому сегодня существуют Премии за

прорыв в естественных науках и математике.

По-видимому, первые лауреаты этой премии были достаточно произвольно определены Мильнером и

его соучредителями, вероятно, после консультаций с какими-то известными учеными, поэтому

неудивительно, что эти ученые в целом были широко известны и обладали широкими связями. Правило, согласно которому решение о присуждении будущих премий принимается голосованием среди

лауреатов, может лишь поспособствовать распространению научных тем, которые сегодня считаются

модными, и благоприятствовать людям со связями. Я сказал Мильнеру, что не приветствую такого

механизма вручения премий и он похож – выражаясь на языке, понятном окружению Мильнера, – на

вручение премий «по количеству лайков на “Фейсбуке”». Мильнер ответил, что лауреаты премии

постараются поддерживать ее престиж, поэтому будут довольно взыскательно относиться к качествам

тех людей, за которых голосуют. Но эта премия рискует превратиться в еще один закрытый элитарный

клуб, где продвигают людей, соответствующих представлениям этого клуба о науке.

В денежном выражении Премия за прорыв почти в десять раз превышает третью часть Нобелевской и с

большой помпой вручается в Калифорнии с участием голливудских звезд. У этой премии есть несколько

преимуществ: ее вручают институтам и командам, она не подчиняется «правилу трех» и не требует

экспериментального подтверждения открытия. В результате она досталась Стивену Хокингу. Но как и

любая другая, эта премия почти не вручалась тем, кто получил в том же году Нобелевскую.

Как бы то ни было, несмотря на большое различие в сумме награды, сомневаюсь, что большинство

людей на настоящий момент согласились бы обменять Нобелевскую премию на Премию за прорыв, хотя

ситуация может измениться. Нобелевская премия, несмотря на все проблемы и конкурентов, уникальна

своей историей и, возможно в силу общественного восприятия, по-прежнему остается величайшей

наградой. Есть и другие причины, по которым ее продолжают ценить. Комитет уделяет ей много

времени, собирает мнения экспертов, предоставляет перспективным кандидатам ознакомительные

визиты, приглашая их на собрания в Швеции, и тщательно взвешивает все факторы перед принятием

решения. Никто не ставил под сомнение объективности комитета, пусть даже жалобы на их решения

поступают все чаще. Кроме того, по-видимому, Нобелевский комитет не подвержен веяниям политики и

моды в той степени, в какой им поддаются другие; поэтому Нобелевские премии иногда вручаются

ученым, мало известным даже на своей родине. Иногда национальные академии, раздосадованные тем, что не заметили такого человека, прилагают все усилия, чтобы уже на следующий год принять лауреата

в свой состав. Замечательный пример такого рода связан с Марией Кюри: на момент получения

Нобелевской премии она была почти не известна, а женщины в те времена редко работали в научной

сфере. Кроме того, Кюри стала первым лауреатом двух Нобелевских премий.

Наперекор общему мнению нужно понимать, что премию вручают не за то, что ты великий ученый, а за

совершение прорывного открытия. Замечание Мальволио из шекспировской «Двенадцатой ночи»

совершенно справедливо: «Одни рождаются великими, другие достигают величия, к третьим оно

нисходит».

Клеймо гениальности, сопутствующее Нобелевской премии, приводит к тому, что как только ученый

осознает призрачный шанс ее получить, он начинает ее вожделеть. У некоторых претендентов

поведение, стиль письма и манера выступлений приобретают признаки политической кампании. Такие

люди глубоко расстраиваются и страдают, когда, год за годом, премия их обходит. Подобное

расстройство я называю «пренобелит».

После получения премии начинается «постнобелит». Ученый купается во всеобщем обожании, его

мнением интересуются по всем вопросам. Многие лауреаты путешествуют по миру, проповедуя на

самые разные темы, превращаясь в «профессиональных нобелиатов». Некоторым лауреатам удается не

подхватить такое расстройство и остаться активными учеными, используя приобретенный престиж для

работы на благо науки, занимая различные руководящие посты. Отличный представитель второй

категории – Харолд Вармус, награжденный за обнаружение генов, превращающих здоровую клетку в

раковую. Впоследствии Вармус стал директором НИИ и начал активно продвигать биомедицинские

исследования.

Часто научные премии превносятся как положительная вещь, поскольку делают науку более видимой

для общества, а также дают людям, особенно молодежи, примеры для подражания. Начо Тиноко, известный специалист по физической химии и наставник Брайана Уимберли, когда-то сказал мне, что, на его взгляд, Нобелевская премия полезна для науки, так как стимулирует соперничество между

ведущими учеными и заставляет их выдавать максимум при работе. Возможно, это и хорошо для науки, но не так благостно для ученых. Такая модель искажает поведение и обостряет стычки между

соперниками, сея большие несчастья.

Любые культуры нуждаются в своих кумирах, поэтому, возможно, премии отражают какой-то глубоко

укоренившийся аспект человеческой природы и никуда не исчезнут. Им свойственная несправедливость

– лишь частный случай более универсальной несправедливости, присущей всей жизни. До сих пор ни

один ученый не отказался от Нобелевской премии добровольно (некоторым получить ее просто не

разрешили – так в свое время обошлось нацистское правительство с Герхардом Домагком). Для ученого

как индивида перспектива широкого признания и финансового вознаграждения слишком

соблазнительна, чтобы от нее отказываться.

Когда я только начинал работу над 30S, меня в основном интересовала именно скорость: как сделать это

побыстрее, чтобы не проиграть в гонке. В моей карьере к тому моменту не было ровно ни одной премии, но, когда вокруг заговорили о рибосоме как о теме, тянущей на большую премию, становилось сложно

сохранять бесстрашие. Я начал волноваться о том, насколько существенен мой вклад и не будут ли меня

воспринимать скорее прихлебателем, нежели первопроходцем. Так что, какие бы сомнения меня ни

одолевали, в ближайшие несколько лет я также оказался вовлечен в политическую составляющую

рибосомных исследований.

Глава 16

Рибосомное ралли

Вскоре после того как в конце лета 2000 года были выяснены атомные структуры, я старался уклоняться

от выступлений, поскольку мы все еще пытались выяснить, как именно в 30S организовано точное

считывание генетического кода. Однако я откликнулся на приглашение от

НИН вместе с Питером и Адой

и прочитал лекцию. Практически никого не удивило, что Ада говорила долго, и к моменту моего выхода

время симпозиума подошло к концу. К счастью, организаторы были так любезны, что позволили мне

выступить, и я не пострадал, в отличие от Пола Сиглера в Сиэтле.

После лекции в НИН я отправился в Колд-Спринг-Харбор, где меня попросили выступить в рамках курса

по кристаллографии, который я когда-то изучал. В аэропорту я стоял в очереди на регистрацию и вдруг

заметил, что в нескольких шагах от меня стоит сам Джим Уотсон. Я представился, и мы провели весь

полет до Нью-Йорка в беседе. Ни с того ни с сего он отметил, что мне стоит забыть о премии, так как в

конкуренции с людьми из Йеля, калифорнийским парнем и израильтянкой, больше никому места не

остается. На следующий день Уотсон зашел ко мне на лекцию – по свидетельству организаторов курса, такое бывало достаточно редко. Предполагаю, что он хотел ко мне присмотреться.

Его замечание выглядело странно, ведь оставалось провести еще массу исследований, чтобы

продемонстрировать работу рибосомы, и только время показало бы, чей вклад важнее. Поэтому я вскоре

забыл об этом.

Как же я ошибался! В конце 2000 года, всего через несколько месяцев после публикации атомных

структур двух субъединиц, Гарри, Том и Питер были удостоены Премии Розенстила от Университета

Брандайса за демонстрацию того, что образование пептидных связей в рибосоме катализируется РНК.

Хотя это действительно было серьезное открытие, рибосома была важна далеко не только потому, что

является рибозимом: полимеразы, участвующие в репликации ДНК или синтеза с мРНК, пусть даже это

и просто белки, намного важнее. Поэтому я не удивлюсь, если жюри сначала отдало предпочтение

троим ученым, а потом сформулировало обоснование премии так, чтобы исключить остальных.

Когда я рассказал об этом Ричарду Хендерсону (ранее удостоенному Премии Розенстила), он сказал, что, безотносительно каких-либо соображений о премиях я должен активнее принимать приглашения на

конференции и лекции, чтобы шире рассказывать о проделанной нами работе, в первую очередь для

того, чтобы получить за нее признание. Древнее искусство повествования отлично подходит для

распространения научных идей. Часто ученые слишком заняты, чтобы читать статьи, не относящиеся к

их дисциплине (сегодня они даже в своей дисциплине не все успевают читать), и хорошо усваивают

информацию, непосредственно слушая авторов этих статей.

Спустя несколько месяцев меня вновь пригласили выступить в лаборатории Колд-Спринг-Харбор.

Ежегодно эта лаборатория организует крупную конференцию по той теме,

которая, на взгляд

организаторов, приближается к прорыву. По результатам таких симпозиумов выходят книги, похожие на

летопись знаковых событий. В 2001 году такая конференция была посвящена рибосомам. Только я успел

искренне обрадоваться приглашению, как вслед за ним пришло еще более интересное.

На каждом симпозиуме предусмотрены две особые лекции длительностью примерно по часу, а не по

пятнадцать-двадцать пять минут. Одна из таких лекций рассчитана на участников конференции, и

обычно на ней кто-то из ведущих представителей дисциплины излагает подробный обзор своей работы.

Другая такая лекция, воскресная, – общедоступная, на ней присутствуют как участники конференции, так и все желающие, живущие поблизости от Колд-Спринг-Харбор. Я удивился, когда у меня

поинтересовались, не хочу ли я дополнительно к моей специализированной лекции провести

мемориальную лекцию Доркас Каммингс. На эту роль выбрали меня, потому что в тот период лишь я

один из представителей всех групп опубликовал небольшую статью о структурах антибиотиков, связывающихся с рибосомой. Организаторы сочли этот материал интересным широкой публике.

Когда мы с Дитлевым, Эндрю и Джеймсом приземлились в аэропорту имени Дж. Ф. Кеннеди, мы немало

удивились и изумились, узнав, что лаборатория Колд-Спринг-Харбор прислала за нами лимузин. Мы с

Томом выступили с нашими лекциями о структурах в вечер, открывавший конференцию. Ада выступала

на следующий день, и Дон Каспар, руководитель ее секции, желая напомнить аудитории о ее заслугах, подчеркнул, как ее первые работы по кристаллизации помогли проложить путь к последующим

прорывам. Ада объявила, что у нее есть кристалл 50S новой формы от бактерии, «совместимой с *E.*

coli». Она сказала, что *Haloarcula marismortuii* относится к археям, царству живых организмов, отделившихся от бактерий на очень раннем этапе эволюции, и выращивалась в сильносоленом растворе.

По мнению Ады, этот организм не подходил для изучения антибиотиков, направленных против

бактерий: то есть она выступила против кристаллов 50S от *Haloarcula*, которые сама открыла и с

которыми работала йельская группа. В результате Ада на несколько следующих лет сосредоточилась на

работе со своими новыми кристаллами 50S. У меня отлегло, что больше не придется постоянно спорить

и соперничать с ней по поводу субъединицы 30S. Шутливо я сказал Тому, что теперь уже ему нужно

заключать сделки с Адой, и, перефразируя Киплинга, она перестала быть «бременем смуглого

человека». И я угадал: на протяжении ближайшего десятилетия Ада и Том спорили о деталях

субъединицы 50S и, в частности, о структурах связывающихся с нею антибиотиков.

Пару дней спустя Гарри выступил с первой из двух лекций для участников. Представил его Уиншип

Херр, бывший студент Гарри, к тому моменту работавший старшим научным сотрудником в Колд-

Спринг-Харбор. Херр удостоил Гарри самого внимательного представления из всех, что мне доводилось

слышать, сказав, что никогда не видел на Гарри иной обуви кроме горных ботинок, и уверен, что даже

на встрече с королем Швеции Гарри будет в них. Гарри же рассказал о целой рибосоме, которую теперь

интерпретировал в молекулярных терминах.

Практически на каждом слайде было продемонстрировано, насколько глубоко Гарри изучил рибосому и

как хорошо в ней разбирается. Но человеку со стороны или даже специалисту по рибосомам, который не

применяет структурный подход, было непросто их понять. Дело в том, что структура из лаборатории

Гарри имела низкое разрешение, она была построена не с нуля, а на основе атомных моделей двух

субъединиц, описанных, соответственно, в Йеле и у нас. Сама эта структура основывалась на

многолетнем опыте в кристаллизации, и модель удалось улучшить благодаря кристаллографическим



наработкам из России, привезенным Маратом и Гульнаррой, а также при помощи стратегии фазирования, которую принес в лабораторию Джейми Кейт. Поскольку лавры, как правило, так или иначе достаются

руководителю лаборатории, очень скоро после публикации структуры, полученной в Санта-Круссе, большинство биологов, специализировавшихся на рибосомах и РНК, не зная обо всех деталях

формирования этой структуры, попросту приписали Гарри все заслуги. Структура получила

наименование «70S Ноллера», и Гарри приобрел славу человека, расшифровавшего всю рибосому с

мРНК и тРНК.

Позже в то же лето, когда я побывал у Марата в Страсбурге (Марат как раз приступил к руководству

собственной лабораторией), он признался, насколько его все утомило. Несколько лет спустя он ярко себя

проявил.

Лекция Гарри была в пятницу, и мне пришлось дожидаться пяти часов вечера в воскресенье, все это

время переживая, как пройдет мое открытое выступление. Читать научную или научно-популярную

лекцию весьма сложно, но если приходится выступать с открытой лекцией перед лицом всех твоих

коллег-рибосомщиков, то это по-настоящему страшно. Чрезмерно упростишь – и коллеги раскритикуют

тебя за небрежность; будешь слишком аккуратен и придирчив – и можешь упустить аудиторию. Мне

потребовалось раз в десять больше времени для подготовки открытой лекции.

Стоял чудесный воскресный день, а я нервно переминался во внутреннем дворике возле ресепшена

перед Grace Auditorium; пожимал руки разным людям и даже немного с ними болтал. Вдруг откуда ни

возьмись объявился мой сын Раман. Я, не успев переключиться из «болтологического» режима, протянул ему руку и сказал: «Рад тебя видеть!» Он взглянул на меня с некоторым удивлением, но я

пришел в себя и, по нашему обыкновению, обнял его. Потом я заметил с ним мою сестру Лалиту, которая на тот момент работала микробиологом в Университете штата Вашингтон в Сиэтле. Очевидно, она выступала в Нью-Йорке и, сговорившись с Раманом, приехала меня послушать. Также здесь были

некоторые друзья и знакомые, жившие по соседству от нашего старого

дома на Лонг-Айленде. Я стал

волноваться еще больше. Наконец пришло время начинать.

Рис. 16.1. Гарри Ноллер и Александр Спирин в лаборатории Колд-Спринг-Харбор в 2001 году

(публикуется с разрешения лаборатории Колд-Спринг-Харбор)

Вступительное слово перед лекцией должен был произнести директор лаборатории Брюс Стиллмен, но

он надорвал спину и лежал в постели. Так что вместо него меня представил Джим Уотсон. Он говорил

долго и пространно, начав с первых шагов в исследовании рибосом. Когда он приступил к описанию

рибосомы и ее функций, я даже испугался, что он перескажет всю мою лекцию. Затем он сказал, что

смена поколений в науке происходит за десять-пятнадцать лет, что Питер Мур был его аспирантом, а я –

постдоком Питера, поэтому в какой-то степени меня можно считать научным внуком Уотсона.

Когда он передал мне слово, я чуть не начал со «спасибо, дедушка!» Думаю, мне неплохо удалось

изложить проблему трансляции генетического кода от основополагающих принципов вплоть до

функционирования и внешнего вида рибосом и того, как их блокируют антибиотики. Но один из

слушателей спросил, значит ли это, что антибиотики заставляют рибосому есть бактерии и таким

образом убивать их. Тогда я понял, что информация вне контекста

«большое» и «малое» не

воспринимается. Рибосома огромна, если сравнить ее с молекулярными комплексами, но крошечная

рядом с бактериальной клеткой. В целом же лекцию восприняли хорошо, и я просто немного

дорабатывал ее всякий раз, когда меня просили выступить перед широкой аудиторией. После лекции

всех приглашенных докладчиков позвали на обед в дома различных состоятельных меценатов, живших

в близости от Колд-Спринг-Харбор, – еще одна традиция этого симпозиума. Лекция принесла мне еще

один бонус: пережив такое испытание, я больше не воспринимался как выскочка и стал считаться одним

из лидеров в области. Все мы отправились в Кембридж в приподнятом настроении.

Рибосомное ралли было в разгаре. Нас приглашали на конференции по всему миру. Вскоре многие из

нас встретились в российском городе Пущино, в вотчине Спирина – Институте белка. Будучи

подростком, я изучал русский, а после визита в Россию влюбился в эту страну. Мы с Гарри выступали

там с двумя пленарными лекциями, тогда я впервые повстречал Марию Гарбер и многих других.

Спирин в режиме марафона прочитал трехчасовую лекцию, в которой обобщил весь свой жизненный

путь и работу, но рассказывал так динамично, что мы до самого конца оставались увлечены. Затем на

банжете я сидел рядом с Гарри, и это было самое замечательное время, которое мне довелось провести в

его компании. Водка лилась рекой, и Гарри становился все возбужденнее, отпуская изумительно

несдержанные замечания о рибосомах и разных людях, их исследовавших. Я не пил водку, но хмельное

настроение передалось и мне. В завершение вечера Гарри пожелал мне доброй ночи и обнял.

Следующая встреча была уже ближе к дому – в испанской Гранаде, в сентябре 2001 года. Одним

свободным вечером все мы отправились на экскурсию в прекрасный дворец Альгамбра –

достопримечательность исламской цивилизации, которая на вершине своего развития была терпима и к

евреям, и к христианам. Тогда мы узнали, что два самолета врезались в башни Всемирного торгового

центра, но не осознали всей важности этого события, пока не вернулись в отель и не увидели

шокирующих кадров по телевизору: башни-близнецы обрушились под собственным весом. Было

очевидно, что это теракт. Один специалист по РНК спросил меня: «Вы понимаете, что это значит?» Я

думал, он скажет что-нибудь о размывании гражданских свобод, возникновении полицейского

государства, о нескончаемой войне. Но он сказал: «Лучше бы вам сбрить бороду». Та борода, которую я

стал отращивать еще постдоком, продержалась еще два года, но летать

самолетами смуглому

бородатому человеку тогда было неудобно: в американских аэропортах я подпадал под такое количество

«случайных» дополнительных проверок, что в итоге избавился от нее.

Меня стали приглашали на конференции по РНК. За предшествующее десятилетие РНК-биология

пережила стремительный рост, так как открывались все новые функции РНК. Поскольку РНК играет

ключевую роль в рибосоме, на таких конференциях хотели послушать о моей работе. Но рибосому

стали изучать задолго до того, как вырос интерес к содержащейся в ней РНК. Поэтому я иногда

подшучиваю, что нечаянно стал РНК-биологом, как тот мольеровский персонаж, который однажды

обнаружил, что всю жизнь говорит прозой. Учитывая, каким путем меня занесло в лабораторию Питера, я по чистой случайности занялся не только РНК, но и рибосомами.

Гарри же, в свою очередь, был любимчиком РНК-сообщества, поскольку так много лет неуклонно

исследовал именно РНК-составляющую рибосомы. Сообщество РНК на своей ежегодной конференции, которая в 2003 году состоялась в Вене, присудило ему первую премию «за совокупные жизненные

достижения». Эта конференция состоит из очень коротких лекций по двадцать минут, не считая времени

на вопросы. Она позиционируется как площадка, где молодые ученые (постдоки и аспиранты) могут

заявить о своей работе. Поскольку Гарри получил особую премию, ему

выделили полчаса. Меня

пригласили возглавить секцию по рибосомам, где первым докладчиком был Гарри. Он очень интересно

рассказал о своих ранних экспериментах, которые довольно неожиданно позволяли предположить, что

РНК в рибосоме выполняет какие-то важные функции, а не просто служит каркасом, на который

подвешиваются различные белки. Так что он тоже чисто случайно оказался РНК-биологом и отметил, как важно верить в собственноручно полученные данные и следовать за ними, куда бы они тебя ни

привели. Он идеально уложился в отведенное время, и я сказал, что, надеюсь, другие докладчики

последуют его примеру.

Но следующей выступала Ада, одна из немногих ученых-тяжеловесов, которым достался лишь

двенадцатиминутный отрезок. Когда минуло двенадцать минут, она, кажется, едва успела разогреться, и

я указал на то, что она должна начинать закругляться. Еще пятнадцать минут она говорила как ни в чем

не бывало. Примерно через двадцать минут я встал и попросил ее остановиться – без толку. К тому

моменту некоторые из слушателей уже начинали потопывать и хлопать. Примерно на двадцать пятой

минуте сверх установленного времени, видя, что я ничего не могу сделать, команда инженеров на

галерке отключила проектор и микрофон. Ада даже не сразу это заметила, а потом взглянула на меня и

спросила, может ли хотя бы показать последний слайд с благодарностями людям, выполнившим работу.

Когда я попросил техников включить проектор, ей пришлось промотать до конца еще десять или

двадцать слайдов, оставшихся нерассмотренными.

За обедом я спросил Гарри, не может ли через миллиард лет рибосома превратиться в белковый

фермент, похожий на полимеразы, копирующие ДНК или синтезирующие по ее матрице РНК. Я указал, что даже сейчас у белков в рибосоме есть длинные хвостики, проникающие в ядро РНК, поэтому, возможно, мы наблюдаем, как белки медленно берут верх. Он рассмеялся и сказал, что они напоминают

ему тех киборгов, что поработают чей-то мозг.

Ряд приглашений поступил из Швеции, многие из них явно спонсировались Нобелевским комитетом по

химии. Одна конференция по рибосомам проводилась в Шведской академии наук в Стокгольме, а

другая, по биологии РНК, – на острове в архипелаге Сандхамн, прямо напротив стокгольмского берега.

Том и Ада также были приглашены на эти конференции. Было ясно, что нам устраивают просмотр.

В октябре 2004 года подобное мероприятие состоялось в Тельберге – том самом живописном местечке, где Андерс Лильяс организовал конференцию по рибосомам еще до всех прорывов, а я еще работал в

Юте. Встреча строилась вокруг центральной идеи: как генетическая информация сохраняется и

перетекает из ДНК в РНК и в конечном счете обеспечивает синтез белков. Были лекции о репликации

ДНК, о транскрипции ДНК в РНК и, разумеется, о рибосомах. Кроме того, там выступали люди, занимавшиеся обнаружением белков в клетках, получением изображений клеток, а также теломерами –

кончиками хромосом. Там присутствовало множество известных ученых, в том числе: Боб Редер, открывший у высших организмов три типа РНК-полимераз для синтеза трех типов РНК; Роджер

Корнберг, не только открывший нуклеосому – фундаментальную единицу, объясняющую, как ДНК

упаковывается в клетках высших организмов, но и работавший над расшифровкой структуры РНК-

полимеразы высших организмов; Элизабет Блэкберн, открывшая фермент теломеразу, достраивающую

теломерные последовательности на концах хромосом; Роджер Цянь, научившийся подсвечивать белки

различными цветами, чтобы делать метки.

Получив программу конференции, я заметил, что сессия по рибосомам назначена на третий день, но в

вечер открытия выступают только Аарон Круг и Гарри. Сложив два плюс два, чтобы вышло пять, я

предположил: это знак, что шведы уже готовят Гарри к получению премии, ставя его в пару с Аароном, давним лауреатом. Но оказалось, что они просто подстроились под Гарри, который спешил вернуться в

Санта-Крус для чтения своего курса.

Гарри рассказал, почему удаление белковых хвостиков, проникающих в сайт связывания с тРНК, не

нарушает функций рибосомы, и объяснял этот факт с собственными наблюдениями, согласно которым

рибосомная РНК участвует в связывании с тРНК. Хотя я и сидел в первом ряду, из речи Гарри

совершенно не следовало, что эти хвостики и множество других деталей, которые он

продемонстрировал, исходно взяты из атомной структуры субъединицы 30S. Я был просто взбешен.

Позже, когда кто-то спросил меня, как Гарри мог рассмотреть все эти детали при разрешении 5,5

ангстрем, я отрезал: «Никак».

Потом я подсел на галерку к Джону Курияну – американцу индийского происхождения, профессору в

Беркли и одному из умнейших людей, которых я знаю. Поскольку оба мы восприняли увиденное

примерно как конкурс красоты, мы решили позабавиться и принялись выставлять людям баллы.

Поэтому за каждую лекцию мы присуждали: «8.0!», «5.0!» или даже «9.9!» Поразительно, как близко

совпадали наши оценки.

Сам Джон сделал блестящий доклад о белке, обертывающемся вокруг ДНК во время репликации; механизмы этого процесса очень сложны. На тот момент он располагал лишь структурой самого белка, без ДНК, но весьма убедительно обосновал, как он должен окружать ДНК. Некоторые повторяющиеся

блоки в структуре занимали как раз такие позиции, которые позволяли им укладываться в бороздки

спирали ДНК.

Затем, во время ланча, я сидел за столом напротив одного из членов

Нобелевского комитета и двух

выдающихся «претендентов». Член комитета сказал, что лекция Курияна его не убедила. Претенденты

живенько закивали.

Я позволил себе с ними не согласиться и сказал, что пример Джона показался мне убедительным и, вероятно, описанные им идеи тестируются у него в лаборатории прямо сейчас, пока мы беседуем. Член

комитета задумался на пару мгновений, изменил свою точку зрения и согласился со мной, после чего

претенденты сразу же последовали его примеру. Учитывая их научное положение, я подумал, что, выступая такими подпевалами, они выглядят жалко, но их позиция была оправданна. Некоторые из них, понимая суть этого собрания, крайне нервничали, почти как аспиранты перед защитой диссертации, а

один из них даже готовился к выступлению, тренируя дыхательную систему методом контролируемой

гипервентиляции.

Аарон Клуг открыл работу секции по транскрипции, то есть по «копированию» ДНК в РНК. Его

введение получилось весьма дельным: он отметил, что эукариотическая транскрипция гораздо

интереснее, так как у высших организмов этот процесс жестко регулируется. Казалось, что он выделяет

Роджера Корнберга, который, подобно многим другим героям этой книги, некоторое время работал в

ЛМВ постдоком, где открыл нуклеосому. С тех самых пор Аарон высоко ценил Роджера, считая его

своим протеже. Роджер, несомненно, оправдал ожидания Аарона, прочитав одну из лучших лекций на

этой конференции. В отличие от многих ученых, которые хороши лишь в какой-то одной дисциплине –

биохимии, генетике или структурной биологии, – Роджер был превосходен в нескольких. Кроме того, он

делал качественно составленные иллюстрированные выступления без запинок и слов-паразитов, характерных для большинства докладчиков.

Том выступил на этой конференции с двумя лекциями, так как работал не только над ДНК- и РНК-

полимеразами, но и над рибосомой. Секция по рибосомам началась после ланча, поэтому я очень

расслабился и, выступая, забыл контролировать время. Даже Ада в тот раз никого не задержала, рассказав об одном из самых интересных своих открытий – симметричности крупного участка

рибосомной РНК, расположенного вокруг центра пептидилтрансферазы, позволяющей при повороте на

180° увидеть, как одна его половина накрывает другую. Это позволяло предположить, что каталитический

центр рибосомы изначально возник из-за дубликации гена, поэтому образовался фрагмент РНК, вдвое

больше исходного, но с двусторонней осью симметрии.

На момент этой конференции мы начали соотносить наши структурные изыскания с некоторыми

красивыми экспериментами, поставленными Мариной Родниной – директором отдела физической

биохимии Института Макса Планка в Гёттингене. Марина исследовала, с

какой скоростью протекают

различные этапы приема новой тРНК в рибосому и как эти темпы отличаются в случаях, когда тРНК

содержит ошибки. Наши структурные данные вполне хорошо согласовывались с тем, как она

интерпретировала собственные результаты, так что я упомянул об этом в моей лекции. Том похвалил

мое выступление, а я пошутил, что темным лошадкам приходится стараться.

Манс Эренберг, видный специалист по рибосомам из Упсалы, был единственным шведским

докладчиком на той конференции. Он был добрым и вдумчивым человеком, но иногда выглядел

серьезным и мрачным, как персонаж бергмановского фильма. Поскольку он всегда хотел докопаться до

сути вещей, многие его статьи превращались в длинные и почти непостижимые тома. Некоторые из них

напоминали мне дзенские коаны, что казалось неслучайным, учитывая интерес Манса к буддизму.

Выполнивший множество первых исследований на тему точности в 1970-е и 1980-е, Манс был уязвлен, что ни я, ни Марина Роднина не упомянули его ранних результатов, и отдельно об этом сказал, прежде

чем перейти к основной теме своей лекции. Его раздражение лишь возросло, когда Марина

раскритиковала основополагающий посыл его лекции.

Итак, хотя мы и были довольно дружны несколько лет – Манс однажды даже пригласил меня прочитать

ежегодную Линнеевскую лекцию в Упсальском университете, – на банкете после той конференции он

подошел ко мне и осудил за то, что я проигнорировал его работу. Я наконец-то разозлился и принялся с

ним спорить, пока к нам не подошел его коллега и не разрядил ситуацию.

Вскоре после нашего возвращения с конференции Том Чек, который первым продемонстрировал, что

РНК может катализировать реакции, написал резюме всего мероприятия. Мне всегда казалось, Чек

заинтересован тем, что рибосома является рибозимом, больше, чем каким-либо иным аспектом этой

проблемы, поэтому о нашей работе он упомянул лишь мельком. Возможно, его мнение о том, что

действительно важно и интересно, было близко к общепринятому. В довершение всего я узнал, что

Манс вошел в состав Нобелевского комитета по химии.

Да, мы с Мансом оставались в дружеских отношениях, но, учитывая нашу перепалку на банкете, а

также его членство в комитете, я постепенно стал свыкаться с фактом, что у меня не остается никаких

серьезных шансов на премию. Вместе с отчаянием я почувствовал от этого и своеобразное облегчение.

Большую часть моей жизни я попросту блаженно занимался наукой, а ее «политическая составляющая», с которой мне пришлось столкнуться в предшествующие несколько лет, показалась только неприятной и

раздражающей. Я отклонил практически все последующие приглашения на конференции в Швецию и

полностью сосредоточился на работе. Пришло время «снять фильм» о рибосомах.

Глава 17

Фильм, фильм, фильм

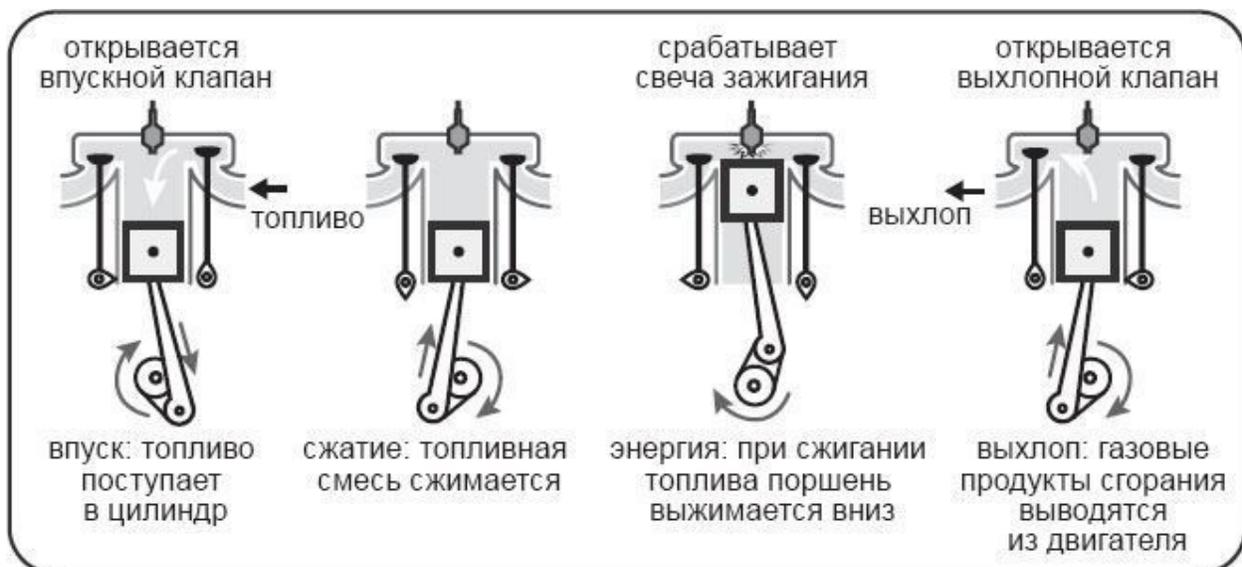
Наступил момент, когда уже невозможно было открыть что-то новое на материале двух разрозненных

субъединиц рибосомы. Некоторые локальные функции, например реакцию по образованию пептидной

связи или механизм взаимодействия тРНК с кодоном, можно было изучать в рамках отдельных

субъединиц. Равно как и связывание с антибиотиками. Но теперь мы должны были понять, как рибосома

подбирает тРНК, движется по мРНК, начинает работу и заканчивает ее.



Во многих отношениях путь к пониманию этого процесса подобен описанию работы машины.

Требовалось оформить его как видеоряд. Мы хотели сделать как можно больше «снимков» на разных

этапах цикла.

Электронная микроскопия уже позволила нам составить впечатление о многих этапах. Изображения, в

основном полученные под руководством Иоахима Франка, позволили нам впервые рассмотреть

различные функциональные состояния рибосомы. Однако пусть разрешающая способность этого метода

с годами и улучшалась, мы все равно еще и близко не подошли к деталям химических

взаимодействий, и работа этой машины на молекулярном уровне оставалась тайной. Можно сказать, что

у нас были расфокусированные снимки, на которых невозможно было разобрать подробности. Казалось, что решение безальтернативно: нужно кристаллизовать рибосому в как можно более разнообразных

состояниях, не имея гарантий и представления о сроках такой работы.

Рис. 17.1. Цикл четырехтактного двигателя внутреннего сгорания

На тот момент у нас не было даже подробной атомной структуры целой рибосомы – результат, представленный Гарри, был выполнен в низком разрешении. Поэтому началась новая гонка, в которую

оказались втянутыми практически все, кто занимался рибосомной кристаллографией. Кроме некоторых

представителей первых групп, среди которых можно назвать Тома, Питера и Гарри, а также людей из

лаборатории Гарри, например Джейми Кейта и Марата и Гульнару Юсуповых (все они уже обзавелись

собственными лабораториями), все пытались составить полную структуру целой рибосомы. На

конференции мы с Томом поговорили с одним человеком, считавшим, что с рибосомой «все сделано», и

быстро поправили его заблуждения. Он спросил, чего следует ожидать, и Том сказал, что однажды кто-

нибудь появится на конференции, улыбаясь до ушей, чем искренне разочарует остальных.

К тому времени у меня постепенно появлялись новые сотрудники, желающие работать над

субъединицей 30S. Фрэнк Мерфи, ранее пересекавшийся со многими ребятами, причастными к

исследованию 30S, прибыл из Денвера, отличался приятными манерами, но сочетал их с убийственным

сарказмом, который всегда подавал с улыбкой. Подобно Дитлеву, он обладал навыками как в

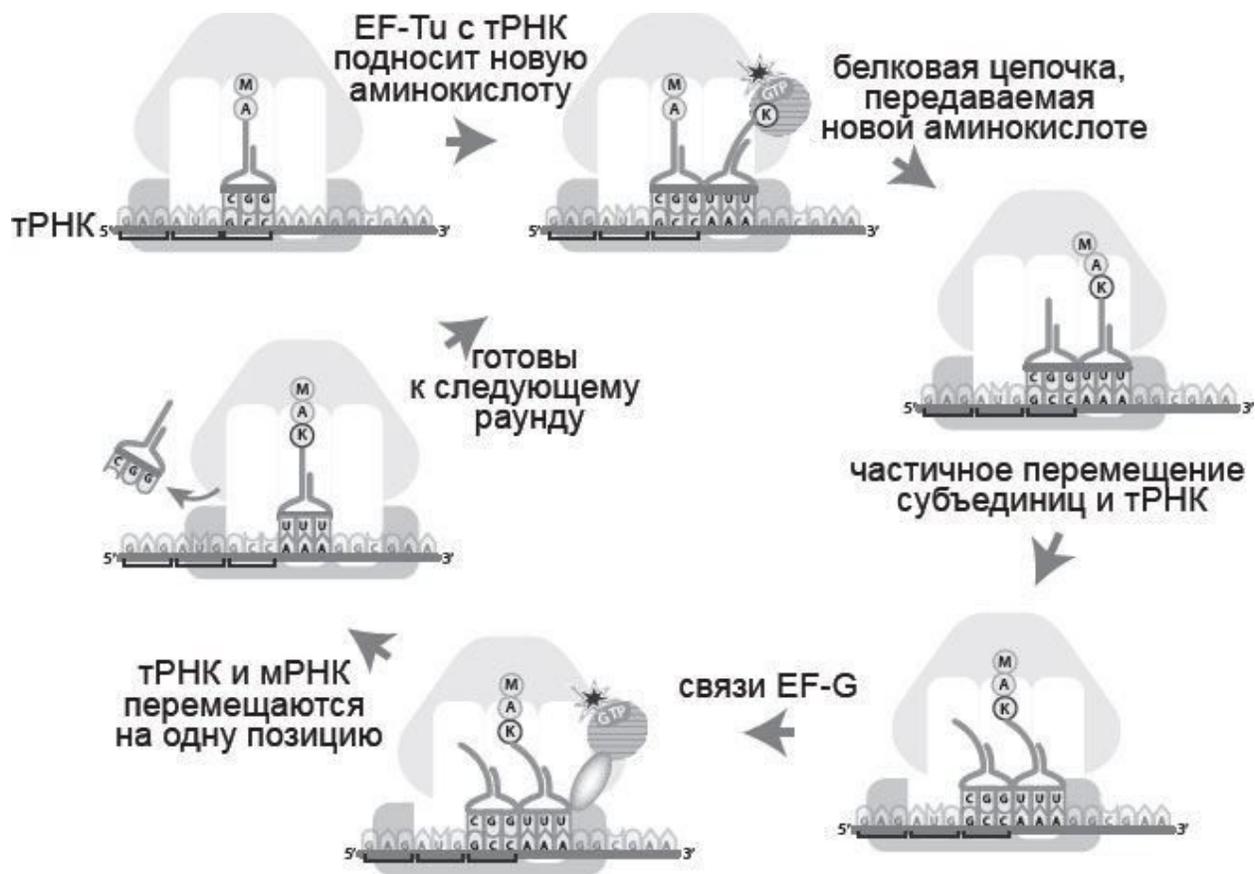
вычислениях и кристаллографии, так и в биохимии. Он проявил себя как хороший организатор, отвечая

за поездки на синхротроны, и как отличный учитель, подтянув многих сотрудников лаборатории.

Мы подумали, хорошо бы приступить к воспроизводству кристаллов 70S, полученных Юсуповыми в

лаборатории Гарри, поскольку мы воспользовались русскими заготовками в качестве отправной точки

для работы над субъединицей 30S. Хотя Мария Гарбер уже намекала нам, что в советских разработках



перед кристаллизацией использовали хроматографические методы разделения и очистки, но нам

воспроизвести кристаллы не удалось. Чего-то в сообщениях недоговаривали, либо мы что-то делали

иначе. Даже их исходный отчет о кристаллах 30S и 70S не помогал – я сам читал его по-русски, как мог.

В ходе одной из моих дальних вылазок, сделанных в рамках рибосомного ралли, мы с Питером были в

Буэнос-Айресе, где оказались за одним столом с Маратом. Признались ему, что оба не смогли

воспроизвести кристаллы 70S, опираясь на его публикации. Марат сказал, что все зависит от точного

соблюдения мелких нюансов, причем некоторые из них ему самому не

известны – их знает только

Гульнара. Услышав об этом, Питер рассмеялся и сказал: «Думаю, вас бесполезно допрашивать!» На

самом деле я слышал, что Марат и Гульнара ведут все записи по-русски, и, когда они покинули

лабораторию Гарри, тот, по-видимому, также не смог воспроизвести кристаллы. В конце концов Гарри

вновь включился в борьбу, взяв на работу Сергея Траханова, еще одного ключевого представителя той

самой советской группы, которой впервые удалось кристаллизовать рибосому.

Рис. 17.2. Цикл элонгации рибосомы

Фрэнк продолжал усердно работать над этой задачей вместе с Майком Тарри, заменившим Роба. Они

научились очищать рибосомы, изучая фермент, расщепляющий РНК, и смогли получить несколько

кристаллов иной формы, но достичь разрешения на уровне атомов пока не удавалось.

Учитывая, как много разных людей включились в гонку, мы сочли, что будет лучше, если вся наша

лаборатория сосредоточится на чем-то одном. Фрэнк решил поймать момент, когда белковый фактор EF-Tu доставляет тРНК, которая подносит к рибосоме новую аминокислоту. Наши исследования уже

показали, что именно субъединица 30S гарантирует правильный подбор тРНК, проверяя форму двух из

трех пар оснований между кодоном и антикодоном. Подобно многим факторам, связывающимся с

рибосомой, EF-Tu называют ГТФазой, так как он отсекает два из трех фосфатов в гуанозинтрифосфате

(ГТФ), высвобождая энергию. Гидролиз ГТФ необратим, и его можно сравнить с возникновением искры

в двигателе. Было неясно, как совпадение между тРНК и кодоном отражается на работе фактора, гидролизующего ГТФ достаточно далеко от кодона, – образно говоря, как двигатель внутреннего

сгорания заводится ключом зажигания. Гидролиз ГТФ действует подобно переключателю, заставляющему EF-Tu отцепиться от тРНК. После чего кончик тРНК свободно проникает в

пептидилтрансферазный центр большой субъединицы, где растущая белковая цепочка переносится от

тРНК на Р-сайте к новой аминокислоте, расположенной на А-сайте этой тРНК.

Пока мы работали с рибосомами от *Thermus*, выяснилось, что Джейми Кейт синтезировал рибосому *E.*

Coli и смог преодолеть порог в 3,5 ангстрем, чтобы приступить к выстраиванию атомной структуры. Это

был крупный прорыв. Появилась первая структура цельной рибосомы в высоком разрешении, причем от

«стандартной» бактерии, на материале которой исследовалась почти вся генетика и биохимия рибосомы.

Джейми оказался достаточно молод и смел, чтобы проигнорировать общепринятое мнение об

экстремофилах.

Я был одним из рецензентов статьи Джейми в *Science* и испытывая грусть и радость. У нас появилась

возможность рассмотреть, как две субъединицы скрепляются друг с другом. Однако до конца понять, как рибосома подстраивается под тРНК, движущуюся через нее, пока не удавалось: кристаллы Джейми

не могли связываться с тРНК и мРНК. Зато большинство проектов нашей лаборатории оставались

жизнеспособными.

В то время наша лаборатория пополнилась еще двумя классными специалистами. Первой была Мария

Зельмер из лаборатории Андерса Лильяса, расшифровавшая там структуру белка, расщепляющего

рибосому в самом конце трансляции, чтобы начать процесс заново. Как и Дитлев, другой скандинав из

моей лаборатории, она оказалась умной, организованной, приятной, веселой и разносторонней. Я даже

задумался: может быть, скандинавы особым образом воспитывают детей? Или когда они выходят из

сумрака в сторону юга, становятся жизнерадостными и избавляются от «бергмановского страха»?

Мария была заметно выше мужчин из нашей лаборатории, поэтому на ближайший рождественский

капустник моя группа нарядилась в Белоснежку и семерых гномов.

Примерно через год после Марии к нам присоединилась Кристин Данэм. Впервые я повстречал ее на

конференции в Эриче в Италии, впечатлился ее умом и энергией. На тот момент она была аспиранткой у

Билла Скотта в Санта-Круссе, где приобрела реальный опыт в химии РНК и кристаллографии. Поэтому, когда она поинтересовалась, можно ли

поступить на работу в мою лабораторию, я был просто счастлив

согласиться. Несмотря на мои отговоры, Кристин подала заявку и получила стипендию от

Американского онкологического общества. Она была веселой, подхватывала мои шутки и, так же как и

я, увлекалась светскими сплетнями.

Кроме того, примерно в то же время в состав моей группы вошла Энн Келли, почти двадцать лет

проработавшая в LMB. Она стала центральным звеном всей лаборатории, обеспечивала нас

рибосомами, тРНК, факторами и всем остальным, что требовалось для проработки каждой

индивидуальной задачи. Она была пышной рыжеволосой англичанкой, и часто ей изрядно надоедали

жалобы всех этих иностранцев на местную погоду или обычаи.

Мария и Кристин хорошо сработались и решили выяснить, как тРНК и мРНК движутся через

рибосому, – этот этап называется транслокацией. Почти тридцатью годами ранее Марк Бретшер из LMB

предположил, что транслокация выполняется в два этапа: сначала тРНК проникает в одну субъединицу, а потом в другую. Это позволяло объяснить, зачем субъединиц две. Прошло еще двадцать лет, прежде

чем Гарри и его студент Данеш Моазед продемонстрировали, что все в действительности так и

происходит и рибосома оказывается в промежуточном состоянии, когда тРНК движутся относительно

одной лишь большой субъединицы. На втором этапе тРНК и мРНК движутся относительно малой

субъединицы, и транслокация завершается. В 2000 году Иоахим Франк и Радж Агравал показали, что в

ходе этого процесса две субъединицы вращаются относительно друг друга. Таким образом, рибосома

движется вдоль мРНК. Второй этап движения стимулируется другим белковым фактором – фактором

элонгации G, и в ходе этого процесса также гидролизуется ГТФ. Но оставались невыясненными

детали этого процесса.

У Марии были муж и маленькая дочь, поэтому она организовала себе строгий распорядок, в отличие от

большинства одиноких – или как минимум бездетных – сотрудников, которых можно было застать в

лаборатории в любой час. Сам я также работал по расписанию еще с тех пор, как был аспирантом с

двумя маленькими детьми. Чувствую, что такой порядок помог мне гармоничнее устроить мою жизнь, а

также лучше проявить себя в качестве ученого. Поработав у нас примерно год, она сообщила, что

беременна. Я поздравил ее, но в глубине души беспокоился, что наша работа забуксует в разгар нового

соперничества. Как же я ошибался! Мария продемонстрировала, что можно хорошо справляться с

работой ученого, успевая при этом быть мамой, главное – иметь гибкий график и поддержку от мужа.

Вернувшись из декретного отпуска, Мария создала особую среду, в которой *Thermus* давали кристаллы

новой, ранее не известной формы. Оказалось, что эти кристаллы не содержат EF-G, хотя этот фактор и

добавляли к рибосомам перед кристаллизацией. Тем не менее в них содержалась и мРНК, и тРНК, дававшие более четкую дифракцию, чем экземпляры, полученные в лаборатории Гарри в 2001 году. Мы

сочли, что даже небольшой прогресс – лучше, чем ничего.

Они с Кристин стали систематически работать над улучшением этих кристаллов и вместе с другими

отправились на синхротрон Swiss Light Source в Филлинген близ Цюриха. На этот раз я также получил

от команды загадочное сообщение, но, в отличие от эксперимента с гильотинкой, я был приятно

ошарашен. Они собрали данные с разрешением до 2,8 ангстрем. То есть мы могли составить более

подробные карты, чем по структурам 30S. Однако в полученных кристаллах было по две отдельные

копии рибосомы, а это означало, что нам предстоит выстраивать структуру из половины миллиона

атомов.

Этот проект напомнил мне те времена, когда мы еще работали над 30S. Кроме Фрэнка, Марии и

Кристины в нашу лабораторию поступили еще двое аспирантов, которых мы сразу вовлекли в работу.

Альберт Вайксльбаумер студенческие годы провел в Вене. На собеседование он явился с пирсингом и

выглядел как хипповый авторитет, но показал себя хорошим специалистом. Когда я его принял, он сразу

спросил, можно ли отложить начало аспирантуры на несколько месяцев, чтобы он мог отправиться

исследовать Южную Америку. Я испугался, что совершил огромную ошибку, но после его возвращения

не осталось никаких сомнений в его самоотдаче. Альберт усердно работал и оказался одним из самых

пытливых людей, которые когда-либо трудились у меня в лаборатории. К тому моменту ему уже изрядно

поднадоела работа над иницирующими комплексами (добиться существенного прогресса по этой

проблеме ученые смогли лишь спустя примерно десять лет, воспользовавшись новым методом).

Другой сотрудницей стала Сабина Петри, которую рекомендовал Харальд Швальбе, ученый из

Франкфурта, с работами которого я был хорошо знаком. Сабина была более 180 сантиметров ростом и

возвышалась даже над Марией. Она не только добилась восхитительных успехов в учебе, но и успела

поиграть за женскую сборную Германии по баскетболу. Во многом она точно соответствовала

стереотипу щепетильной немки. Узнав, что у нас в отделе не бывает регулярных планерок, она была в

шоке. Я сказал, что если ей их так сильно не хватает, то она могла бы сама заняться их организацией.

Она сразу же к этому приступила и строго следила за выполнением

графика, по которому все

сотрудники лаборатории должны были еженедельно выступать. Как-то раз, придя в лабораторию, мы

обнаружили, что все наши емкости заменены новыми, помечены разноцветными ярлычками, показывающими, с какими веществами тот или иной контейнер может использоваться. На емкостях

было строгое предупреждение, запрещающее их путать.

Всей команде приходилось неделями работать вместе в видеографической аппаратной, чтобы собрать

колоссальную новую молекулу. Это было не так сложно, как выстраивание субъединиц с нуля, но все

равно работа предстояла большая, тем более потому, что субъединица 50S серьезно отличалась от всего, что было расшифровано ранее. Уже пятьдесят лет было известно, что при снижении концентрации

магния субъединицы диссоциируют, а при повышении – снова соединяются. Наконец, мы смогли

выяснить, почему многие из контактов между субъединицами обеспечиваются на уровне катионов

магния, опосредующих контакты между отрицательно заряженными фосфатами в РНК, а в других

местах ионы магния способствуют плотной свертке РНК, нейтрализуя отрицательно заряженные

фосфатные группы и помогая им сблизиться.

Как только мы написали и отослали в журнал статью об этом, Мария отправилась на конференцию по

РНК в Америку, а я снова поехал в Эриче. К нашей досаде, на конференции Мария узнала, что Гарри

также удалось улучшить структуру. Как и в гонке за 30S, мы опубликовали статьи о двух структурах

почти одновременно, но нашу структуру сочли более точной и полной.

Мы надеялись получить из новой кристаллической формы 70S материал для интересных последующих

проектов по ее функциональным аспектам, но почти сразу же столкнулись с проблемами. Когда мы

стали воспроизводить кристаллы 70S, давшие такую отличную дифракцию, оказалось, что результаты

сильно варьируются. И даже после того как мы, казалось бы, решили эту проблему, нам не удавалось

получить никаких соединений с такой рибосомой.

Итак, кристаллы 70S на поверку не оказались таким кладзем, как кристаллы 30S. После публикации

структуры 70S у нас в лаборатории снова начались потери. Фрэнк перебрался в Аргонн, где теперь

занимал руководящую позицию Малкольм Кейпел. Мария нашла штатную должность в Уппсальском

университете, а Кристин – в Университете Эмори. Сабина отправилась в постдокторантуру в

Калифорнийский университет Сан-Франциско. Из всей старой команды, подобравшейся для работы над

70S, остался только Альберт.

В начале июня 2007 года в городе Кейп-Код была назначена конференция по рибосомам. Там я мог

впервые рассказать о структуре 70S с высоким разрешением. К тому

моменту мне уже надоела

«политическая» составляющая рибосомных исследований, поэтому я начал выступление в не

характерной для меня прямолинейной оценке нашей структуры 70S и аналогичной структуры из

лаборатории Гарри, подчеркнув некоторые их отличия.

Также я чувствовал, что, если проследить весь путь к полученной нами структуре 30S, то слушатели не

смогут уловить, насколько активно наши структуры использовались не только для интерпретации

биохимических данных, но и для корректирования других структур. Я решил показать топографическую

карту местечка Гранчестер, где был мой дом. Чувствовалось, аудитория не совсем понимает, какова

связь между этой картой и рибосомой. Далее я указал, что, как считается, государственная

топографическая служба специально добавляет на свои карты немного вымышленных деталей. Поэтому

если другой картограф просто скопирует их материалы, а не выполнит оригинальное исследование, то

его можно будет вычислить. Мы, продолжал я, как серьезные ученые, не вводим в схемы липовых

деталей намеренно, но совершаем ошибки. Добавил, что, воспользовавшись новым детектором, мы

недавно собрали данные с гораздо более высоким разрешением, что помогло нам исправить ряд ошибок

в нашей исходной структуре 30S, а также саркастически отметил, что странно видеть, как ровно те же

самые ошибки всплывают в структурах, полученных другими людьми. На следующее утро Гарри рьяно

отстаивал свою структуру 70S, но его почти сразу осадил Том, чей постдок Мильян Симонович

тщательно проанализировал обе структуры и без вариантов высказался в пользу нашей.

После этого ко мне подошел Андерс Лильяс и сказал, что я проявил себя нехарактерным образом. Я

сказал, что уже устал видеть, как другие пользуются нашими наработками, не утруждаясь нас

поблагодарить. «Зачем же нападать, если вы лидируете?» – спросил он. Тогда я этого еще не осознал, но

это был первый намек на то, что в шведских кулуарах моя работа оценена высоко. Как бы то ни было, я

с радостью уехал уже на следующий день, чтобы ненадолго заглянуть еще на одну конференцию, а

потом отправился в Нортборо, штат Массачусетс, на свадьбу моего сына Рамана. Торжество состоялось

в усадьбе у отца невесты. Стоял прекрасный летний день, отлично подходящий для встреч с родными и

близкими друзьями, когда можно просто радоваться за счастье молодых и забыть о проблемах из

области научной «политики».

После моего возвращения нам несколько месяцев не удавалось добиться никакого прогресса. Однажды

ко мне в кабинет зашла Хонг Джин, постдок, защитившая кандидатскую в йельской лаборатории

Питера. Она была новичком в кристаллографии и спросила, как устроен процесс заморозки кристаллов.

На самом деле процедура проста. Кристалл переносится в криопротектор – раствор с таким же

составом, что и исходная среда, в которой кристалл выращивается с добавлением определенного

соединения, действующего в качестве антифриза: это может быть глицерин, спирт или этиленгликоль.

Но она сказала, что мы работаем не так. Когда я услышал от нее, чем же мы занимаемся на самом деле, внезапно осознал, почему же с новыми кристаллами ничего не получается.

Переноса кристаллы в криопротектор, мои лаборанты забывали добавить в раствор некоторые исходные

ингредиенты, в частности магний. Разумеется, все мы знали, что магний важен не только для

скрепления двух субъединиц рибосомы, но и для свертывания РНК. Неудивительно, что кристаллы

отличались. Вероятно, изначально хорошие кристаллы меняли форму по мере того, как теряли магний

перед замораживанием. Также становилось понятно, почему не происходит связывание с факторами

терминации трансляции. Хотелось себя ударить за ошибку, которая стоила нам двух лет. Но теперь мы

могли двигаться вперед.

Мы хотели разобраться, как рибосома «узнает», что пора остановиться. В

конце кодирующей

последовательности находится один из трех стоп-кодонов (UAA, UAG или UGA), каждый из которых не

соответствует какой-либо аминокислоте, а сигнализирует, что достигнут конец последовательности.

Когда один из этих стоп-кодонов входит в А-сайт рибосомы, он распознается факторами терминации

трансляции, которые связываются с рибосомой и «отрезают» свежий белок от тРНК. У бактерий два

таких фактора, именуемых RF1 и RF2. Вопрос был фундаментальным: как рибосома выпускает готовый

белковый продукт?

Мы чуть не опоздали. Сабина написала нам, что на конференции в районе бухты Сан-Франциско

представитель группы Гарри сообщил, что они расшифровали структуру рибосомы с RF1, распознающим стоп-кодона UAA и UAG. Сотрудники Гарри отвергли ими же полученную

кристаллическую форму, которую сами яростно защищали на конференции в Кейп-Коде, и просто

воспроизвели нашу, но, избежав той ошибки, которую мы допускали при замораживании. Предполагаю, что это в конечном итоге был комплимент, но до сих пор обидно.

Мы сломя голову принялись за аналогичную задачу – добиться того же с RF2, распознающим UAA и

UGA. Идея была такова: располагая двумя факторами терминации трансляции, определить, как они

отличают три стоп-кодона от шестидесяти одного оставшегося, то есть тех,

которые кодируют

аминокислоты и распознаются тРНК.

Альберт, лучше всех нас разбиравшийся в кристаллографии 70S, возглавил эту работу. Ему помогала

Хонг, указавшая мне на проблему. Как и прежде, в деле участвовала вся лаборатория. На этот раз к нам

присоединились аспиранты Кай Нойбауэр и Ребекка Вурхис.

Кай приступил к проработке проблемы, весьма опосредованно связанной с основным путем трансляции: стал выяснять, как рибосомы выручаются специальной молекулой, когда застревают в дефективной

мРНК, например, в такой, где не хватает стоп-кодона. Спокойный и серьезный молодой человек, студенческие годы проведенный в Германии, был дипломатичен и всем нравился. Часто он выступал

посредником, когда в лаборатории случались конфликты.

Ребекка приехала из Йеля, где училась под руководством Скотта Стробела (того самого, который

проделал огромную работу, выясняя, как рибосома образует пептидную связь). Стробел сообщил мне, что Ребекка получала более лестные отзывы, чем многие его постдоки. Странно, что изначально она

прибыла к нам для учебы по годичной магистерской программе, после чего собиралась вернуться в свой

медицинский вуз в США. Тем более необычно, что она пришла к нам с собственным проектом по

связыванию двух тРНК веществом, которое имитирует две аминокислоты с пептидной связью. Мы

могли поймать рибосому прямо в момент образования пептидной связи, этот проект не удался.

Несмотря на неудачу, Ребекка осталась на десять лет в LMB, а уже затем уехала в США, где получила

штатную преподавательскую должность в Калтехе.

К счастью, журнал *Science* был заинтересован в публикации нашего «сюжета» о факторах терминации

трансляции, и нам удалось составить вполне достойную статью о том, как RF2 связывается с

рибосомой. На ту же тему параллельно поступили статьи из лаборатории Гарри.

Но к тому моменту сразу в нескольких лабораториях удалось воспроизвести кристаллы, открытые

Марией. Так, допустив ошибку с магнием, мы проиграли наше почти двухгодичное лидерство, а работа

с новыми кристаллами стала всеобщим достоянием.

Имевшиеся у нас кристаллы не годились для ответа на вопрос: доставляются ли тРНК к рибосоме, или

тРНК и мРНК проникают через нее. На этих этапах процесс катализируется факторами ГТФазы EF-Tu и

EF-G, которые гидролизуют ГТФ, тем самым обеспечивая ход рибосомной машины. Из таких

кристаллов выступает белок L9, связывающийся с соседней рибосомой в кристалле, блокируя связь с

любыми факторами ГТФазы. Мы оказались перед очередной преградой.

Пару лет назад, когда мы впервые обнаружили эту проблему, я подумал, что неплохо было бы просто

удалить ту часть гена, что отвечает за L9. Однажды утром я явился в

лабораторию и озвучил свою

блестящую идею. Фрэнк рассмеялся и со своим фирменным сарказмом отметил, что я слегка опоздал.

Оказалось, что Мария уже успела заказать нужные фрагменты ДНК, чтобы генетически смоделировать

такое удаление. Они с Альбертом вывели новый штамм *Thermus*, в котором отсутствовал этот белок.

Увы, когда они попытались кристаллизировать мутантов в тех же условиях, что и рибосомы от

естественного штамма *Thermus*, у них не получилось вообще никаких кристаллов. Требовалось

подобрать новые условия, причем желательно, чтобы кристаллы были связаны с одним из факторов.

Перед уходом Фрэнк сказал, что сделал ряд безуспешных попыток подбора условий.

К этой проблеме захотел подступиться новый постдок Йонггуй Гао. Диссертацию он готовил в Китае, а

первую пост-докторантуру прошел в Японии под руководством Исао Танаки. Он потратил около года, пытаясь кристаллизировать мутантные рибосомы с EF-G, пока не получил несколько кристаллов, выращенных в совершенно новых условиях. Когда он собрал множество данных с низким разрешением, мы убедились, что перед нами действительно новая форма. Энн Келли сказала, что наблюдала за

некоторыми опытами, поставленными Фрэнком Мерфи, и видела мелкие кристаллы, полученные почти

в таких же условиях, что и образцы Гао. Мы поняли, что одним ударом можем победить два ключевых

этапа в цикле элонгации рибосомы.

Расшифровка обоих факторов была бы слишком большим объемом работы для одного человека.

Поэтому я поручил Гао сосредоточиться на EF-G и попросил Мартина Шмайнга заняться EF-Tu вместе

с Ребеккой и Энн. Мартин стал опытным кристаллографом, будучи аспирантом в лаборатории Тома

Стейца. Высокий симпатичный парень с пронзительными голубыми глазами удивительно сочетал черты

атлета-сердцеда и безнадежно чувствительного романтика. Ранее мы встречались на конференциях, и я

убедил его перейти к нам и присоединиться к работе над структурой рибосомы методом электронной

микроскопии, так, чтобы ему не пришлось напрямую конкурировать со своим давним наставником

Томом.

Он приступил к работе у нас вместе с канадкой Лори Пасс-мор, прибывшей из лондонской лаборатории

Дэвида Бэрфорда, где она по собственной инициативе освоила электронную микроскопию, сотрудничая

с Ва Чиу из Хьюстона. Изначально она написала Ричарду Хендерсону с просьбой принять ее в

постдокторантуру, но я чувствовал, что ее навыки нам пригодятся. Мы с Дитлевым немного

ориентировались в электронной микроскопии, но это была работа на полную ставку, которая требовала

высокого профессионализма.

Эти двое оказались одними из самых талантливых пост-доков, с которыми мне доводилось иметь дело.

Некоторое время они занимались исследованием трансляции рибосом эукариот. Но после первых

успехов Лори отправилась в LMB, где возглавила собственную группу, а Мартин остался работать один

над проблемой, которая оказалась неразрешимой. К тому моменту, когда я поинтересовался, хочет ли он

исследовать, как кристаллическая структура EF-Tu связывается с рибосомой, он уже пребывал в

глубокой депрессии из-за отсутствия всяких подвижек в своих опытах с электронной микроскопией.

Ему потребовался всего день на обдумывание, чтобы воспользоваться шансом и вновь вернуться в

кристаллографию – тем более что подобным проектом он интересовался еще со времен йельской

аспирантуры. Он объединился с Ребеккой и Энн, а Гао тем временем углубился в работу с EF-G.

Наступил 2009 год, и мы снова вышли на верный курс.

Глава 18

Октябрьский звонок

Новый 2009 год начался хорошо. Новые кристаллические формы рибосомы с EF-Tu и EF-G стабильно

улучшались. Довольно скоро мы сделали рабочие карты обеих структур и получили два новых

изображения рибосомы в действии. Мы уже знали, чего ожидать, по

данным электронной микроскопии, поступающим из лаборатории Иоахима Франка и от некоторых его учеников, например Кристиана

Шпана, работавшего в Берлине. На улучшенных картах мы увидели, что происходит на атомном уровне, в том числе мельчайшие движения факторов и самой рибосомы, проходившей свой цикл. Это было

захватывающе.

«Политика» рибосомных исследований постоянно давала о себе знать даже в разгар такой бурной

научной деятельности. К тому моменту я уже получил широкое признание: был избран в Королевское

научное общество Великобритании и Академию наук США. В 2007 году мне присудили премию фонда

Луи-Жанте по медицине. Это престижная награда, но ее присуждают только европейским ученым, активно занимающимся исследованиями в настоящее время, поэтому она по определению не могла

достаться другим ведущим специалистам, занимающимся рибосомами. Кроме того, в этой премии

делается акцент на «научную активность», и основная часть награды обязательно направляется на

научные исследования, а не на личные нужды, поэтому она не присуждается людям, близким к

завершению научной карьеры.

При этом казалось, что международные премии за работу по рибосомам все время достаются другим. В

глубине души я ощущал, что научное достижение, преобразовавшее всю дисциплину более, чем какое-

либо другое, – это определение атомных структур рибосомных субъединиц

и последовавшие за этим

функциональные исследования, в которые мы внесли существенный вклад. Однако было ясно, что

большинство комитетов видят ситуацию иначе. Я уже смирился, что, вероятно, не получу никакой

крупной международной премии за рибосомы, но, признаю, как только наступал очередной октябрь –

меня охватывал некоторый трепет. Всякий раз, когда я узнавал, что Нобелевская премия присуждена не

за рибосомы, чувствовал облегчение. Несправедливо и то, что выбор всего троих представителей из

обширной когорты людей, решавших важную научную проблему, ставит остальных в положение

аутсайдеров.

Шли годы, и некоторые из тех, кто участвовал в тельбергской конференции 2004 года, получили

признание Нобелевского комитета. Одним из первых был Роджер Корнберг, получивший премию

единолично за работу над полимеразой эукариотической РНК – большим ферментом, синтезирующим

РНК по матрице ДНК у высших организмов. Никто не спорил, что Роджер достоин такой награды; просто было странно, что премию вручили ему одному. Если комитет считал эукариотическую

транскрипцию особо важной проблемой, то премией можно было бы отметить и Боба Ре-дера, открывшего у высших организмов три совершенно разных полимеразы РНК. Либо если они

усматривали важность в структуре и механизме действия полимеразы РНК,

то премию можно было бы

вручить и Тому Стейцу, впервые расшифровавшему структуру полимераза РНК (а еще ранее –

полимераза ДНК), а также Сету Дарсту, бывшему постдоку Роджера, расшифровавшему полимеразу

бактериальной РНК. Полагаю, Нобелевский комитет просто не смог сойтись во мнении по поводу

других кандидатов. Примечательно, что годом ранее премия Ласкера в той же дисциплине была

присуждена Бобу Редеру. Это лишний раз показывает, как субъективен бывает подобный выбор.

Еще через пару лет Нобелевскую премию получил Роджер Цянь, еще один докладчик с тельбергской

конференции. Он был награжден за свою работу, изменившую представление об изучении

внутриклеточных структур, которые он помечал флуоресцентными белками. Мне и многим другим

ученым казалось, что Нобелевская премия за рибосому, возможно, просто не будет присуждена, поскольку задача выбора трех лауреатов казалась неразрешимой.

Над этой проблемой бился выдающийся ученый из комитета Ласкеровской премии, когда нам с ним

довелось встретиться во время моего визита в США в начале 2009 года. Рибосомы год за годом

обсуждались, и он хотел узнать мое мнение о различных представителях этой дисциплины, чтобы как-то

вырваться из тупика «правила трех». Я возразил, что вряд ли могу быть

объективен, но он сказал, что

будет это учитывать.

Тогда я уточнил, что о собственном вкладе упоминать не могу, но об остальных готов поговорить.

Сказал, что не приходится сомневаться в важности достижений Питера Мура и Тома Стейца. Питера, уже получившего премию Розенстила, больше не награждали, потому что он занялся проработкой

рибосом в коллаборации с Томом. На момент начала проекта Ада успела получить кристаллы с хорошей

дифракцией, которыми воспользовались в Йеле. Кристаллография больше относилась к компетенции

Тома, и Питер благородно решил, что станет поддерживать кандидатуру Тома при выдвижении на

различные премии.

Гарри Ноллер всю жизнь посвятил неустанному изучению вопросов, связанных с рибосомой, и более

чем кто-либо другой поспособствовал укреплению точки зрения, что рибосома по сути своей – это

машина, основанная на РНК. Выполненное им секвенирование рибосомных РНК помогло Карлу Везе

открыть третье царство живых организмов – археи. Во многом биохимия рибосом была разобрана еще

до того, как Гарри начал свою работу – в частности, до него открыли, какая субъединица считывает код, а какая отвечает за формирование пептидной связи, открыли сайты связывания с тРНК и роль факторов.

Масса биохимической работы, проделанной Гарри, была связана с попытками измерить

биохимическими методами степень близости между различными компонентами рибосомы. Но эта

работа не дала никаких наводок на то, как работает рибосома, и после получения кристаллов морально

устарела. Роль РНК в работе рибосомы впервые подчеркнул Крик, и, хотя Гарри выполнил множество

экспериментов, четко свидетельствовавших о важности рибосомной РНК, рибозимная природа

рибосомы была однозначно продемонстрирована на кристаллических структурах высокого разрешения, полученных другими людьми. К тому времени катализаторы РНК уже были открыты в других

контекстах, это сделали Чек и Олтмен. Первая структура цельной рибосомы, полученная в лаборатории

Гарри, имела низкое разрешение и строилась на базе атомных структур двух отдельных субъединиц, сделанных в других лабораториях.

Когда мы с ним заговорили об Аде, он сказал, что ее время пришло и ушло. Я ответил, что при

присуждении премий нужно учитывать и тех, кто выполнил первопроходческую работу, и ее нельзя

отметать лишь потому, что она застряла. Именно Аде хватило проницательности, чтобы осознать, что

нужно сделать, чтобы проблема изучения рибосомы поддалась. Она не только проделала

подготовительную работу, создав нужный контекст, но и более десяти лет поддерживала проект в

жизнеспособном виде, пока не были получены кристаллы 50S, дававшие дифракцию с высоким

разрешением. Я добавил, что в одиночку получать премию Ада также не должна, поскольку другие

ученые, предложившие новые методы, и выполнили подробные функциональные исследования обеих

субъединиц и целых рибосом.

После беседы он попросил, чтобы я кратко записал мою точку зрения и прислал ему. Хотя относительно

себя я уже не испытывал оптимизма, все-таки не удержался и приложил к этому отчету аннотированный

экземпляр моего резюме – просто на всякий случай. Ни он, ни я на тот момент еще не знали, что это

было бессмысленно. Заслуженный ученый прождал слишком долго, выбирая момент для действия.

Времени, чтобы переживать по этому поводу, было немного – ведь нужно было еще писать статьи.

Кроме двух статей по EF-Tu и EF-G, которые у нас готовились для *Science*, мы с Мартином писали

большой обзор по рибосомам для журнала *Nature*, который к тому моменту задержали уже почти на год.

Не успели мы сдать рукописи, как мне пришлось ехать на конференцию в Колд-Спринг-Харбор. В тот

год симпозиум был посвящен эволюции на молекулярном уровне к 150-летию со дня выхода книги

Дарвина «Происхождение видов» и 200-летия со дня его рождения. Я был знаковым докладчиком по

рибосомам в секции о химическом происхождении жизни, а сама секция в основном была посвящена

тому, как жизнь возникла из мира РНК. Странно, что в докладчики не выбрали Гарри, ведь РНК-

составляющая рибосом в нашей работе была побочной. Моя лекция была о том, что все ключевые сайты

рибосомы, полностью состоящие из РНК, образуют пептидные связи и прикрепляются к тРНК. Среди

остальных участников секции были признанные РНК-гуру, в частности Том Чек, Джерри Джойс и Джек

Шостак, и их выступления охватывали весь спектр проблем: от того, как РНК могла начать

самореплицироваться, как белки могли постепенно заменить РНК и превратиться в современные

ферменты – вплоть до того, как могли сформироваться первые клетки. Фаворитом нашей секции был

Крейг Вентер, прославившийся работой по секвенированию генома, а также попыткой создания

искусственных геномов. Он прибыл непосредственно перед выступлением и почти сразу уехал –

очевидно, он жил в совершенно ином мире, нежели все мы.

Выступая с докладом, я заметил в первом ряду Джима Уотсона. Позже Джерри Джойс сказал, что тот

посетил всего две лекции – мою и Крейга Вентера. «Должно быть, вы у кого-то в шорт-листе», – поддел

меня он. Явно не у Уотсона. После окончания секции я пересекся с Уотсоном в холле, где угощали кофе.

Он спрашивал меня о том, кто и чем занимается в области рибосом, и особенно поинтересовался о

компетенции Гарри. Затем он взял паузу, смерил долгим взглядом и сказал, что моя работа прекрасна, но

мне не стоит беспокоиться о Стокгольме, поскольку и без Нобелевской премии жизнь продолжается.

Это было сказано настолько вскользь и без капли дипломатии – в фирменной уотсоновской манере, – что

меня скорее позабавила, нежели возмутила такая оценка. Возможно, он забыл, что уже говорил мне то

же самое при нашей первой встрече в салоне самолета девятью годами ранее.

Вскоре состоялась небольшая конференция в Кембридже, куда была приглашена Ада. Она

поинтересовалась, можно ли ей посетить LMB, поэтому я договорился, чтобы ей дали возможность

выступить с лекцией – к большому удивлению некоторых коллег, знавших о напряженности между

нами. Я представил ее, упомянув, что можно дискутировать о том, кто и что сделал в исследовании

рибосом, но абсолютно не подлежит сомнению тот факт, что она первая начала работы по

кристаллографии, и вспомнил о нашей первой встрече с Адой в Йеле – кажется, с тех пор минула

вечность. Ада имела привычку одеваться в черное, так что я не сомневался, каков будет ее гардероб. К

тому времени я также пристрастился к стилю «только черное», что казалось мне уместной данью

уважения Джонни Кэшу, который так помог Билу с замораживанием

бесчисленных кристаллов.

Поэтому ради шутки я также явился в черном, и Мартин Шмеинг сделал наше общее фото в таких

гармоничных нарядах прямо у двери моего кабинета рядом с плакатом, посвященным мемориальной

лекции Стеттена в НИИ. В 2000 году прочесть такую лекцию довелось и мне, и Аде. В завершение

вечера мы пригласили Аду в мой любимый южноиндийский ресторан в Кембридже. Казалось, что

прежние раздоры между нами остались в прошлом, все мы с упоением болтали и шутили о науке.



Рис. 18.1. Ада Йонат и автор. Люди в черном

В конце сентября наши статьи для *Science* и *Nature* получили одобрение рецензентов и готовились к

публикации, а Мартин пытался подобрать эстетически приятную картинку для обложки *Science*.

Настроение у всех было отличное. Мне предстояла очередная поездка, на этот раз в Вену, где я состоял в

консультационном совете в Исследовательском институте молекулярной патологии (IMP). Я работал в

этом совете уже пару лет, и мне всегда нравилось слушать, как выдающиеся ученые, занимающиеся

передовой наукой, рассказывают о своих достижениях. Не уверен, насколько ценны были мои

консультации, но такая работа давала лишний шанс встретиться со знаменитыми учеными со всего

мира, также входившими в состав комитета.

Одним из них был Эрик Кандел, знаменитый нейрофизиолог из Колумбийского университета, выполнивший огромную работу по исследованию основ памяти. Как часто бывает в таких случаях, кто-

то поднял тему «премии за рибосому». Кандел, участвовавший в разговоре, отметил, что считает работу

над рибосомой достойной Нобелевской премии. Признался, что состоит в жюри Ласкеровской премии и

что там эта тема все время активно обсуждается. Сказал, что один из центральных персонажей в этих

разговорах – я, но тут же, чтобы не давать мне лишней надежды, добавил, чтобы я этим не обольщался.

Я рассмеялся и заверил его, что уже выдохнул. Тогда Барри Дикинсон,

директор IMP, спросил меня, как

мне видится судьба Нобелевской премии за рибосомы. Я отшутился, что пока рано об этом

беспокоиться, скорее всего, мы умрем раньше, чем тема станет актуальной.

Нобелевские премии анонсировались на следующую неделю после моего прибытия из Вены. Такие

анонсы всегда следуют в начале октября в строго заведенном порядке. В понедельник объявили о

Нобелевской премии по физиологии и медицине; она была присуждена за открытие РНК-фермента

теломеразы, наращивающей кончики ДНК и не позволяющей им чрезмерно укорачиваться в течение

жизни. Одним из лауреатов стал Джек Шостак. Я знал, что на него обрушится лавина сообщений,

поэтому поздравил его студентов – Джона Лорша и Рэйчел Грин. Сказал, что их шансы выросли, поскольку, статистически, вернейший путь к Нобелевской премии начинается с учебы у нобелевского

лауреата. Поскольку Рэйчел также училась в постдокторантуре у Гарри, я добавил, что в итоге ее шансы

могут удвоиться.

Премию по химии объявляли в среду. Часто ее вручают попеременно то химикам, то биохимикам. Это

зачастую вызывает ропот со стороны первых, мол, их награда может присуждаться людям, почти не

разбирающимся в химии. Поскольку премию «за условную биологию» вручали годом ранее, я счел, что

рибосома на этот раз на нее не претендует и придется ждать еще год. И забыл о ней. На полпути до

работы у моего велосипеда спустила шина, пришлось добираться пешком.

Опоздал на работу, пришел в угрюмом настроении – и тут зазвонил телефон. Я ответил резко, но

женский голос на другом конце провода попросил меня оставаться на линии – ведь это важный звонок

из Шведской академии наук. Я сразу заподозрил в этом изысканный розыгрыш, устроенный кем-то из

моих друзей, например Крисом Хиллом или Риком Уоббе, обожавшим такие шутки. Крис однажды

написал письмо Гаю Додсону, возглавлявшему официальный комитет, собиравшему меня перед

приемом на работу в LMB, и заявил, «хорошо, что вы были готовы подействовать, чтобы выручить

Венки, у которого здесь в Юте проблемы – но, с другой стороны, не так ему там и плохо, конкуренция-

то меньше, чем в Великобритании». Гай в панике позвонил мне в Юту, чтобы удостовериться, не

кинул ли я в последний момент и его, и всю LMB.

Наконец трубку взял шведский ученый, представившийся Гуннаром Эквистом, и сообщил, что я

удостоен Нобелевской премии по химии совместно с Томом Стейцем и Адой Йонат за работу, посвященную исследованию структуры и функций рибосом. Когда он закончил свою речь, возникла

небольшая заминка. С одной стороны, это была единственная компания лауреатов, в которой могло бы

найти место мне; это означало, что комитет признал: именно
расшифровка атомных структур

изменила всю эту дисциплину. Но мне все равно было сложно в это
поверить, особенно учитывая мою

прежнюю размолвку с Мансом Эренбергом на конференции в Телльберге и
последующее вхождение

Манса в состав Нобелевского комитета. Поэтому я сказал собеседнику, что
не верю, несмотря на очень

натуральный шведский акцент! В тот момент кто-то на другом конце
провода рассмеялся, и я подумал: вероятно, у них там включена громкая
связь. Если все было по правде, то там определенно должен был

присутствовать Манс Эренберг; поэтому я спросил, можно ли позвать его к
телефону. Засмеялись еще

сильнее, после чего трубку действительно взял Манс. Он поздравил меня и
сказал, что я эту премию

заслужил – но он говорит об этом в последний раз! Затем, вероятно
догадываясь о моем неоднозначном

отношении к премиям, он демонстративно спросил: «Вы ведь приедете и
примете ее?» Вдруг я осознал, что все это – правда. Меня часто
спрашивают, что я почувствовал, когда только понял это, но весь

масштаб происходящего дошел до меня лишь постепенно. Разумеется, я не
ощутил такого же взрыва

восторга, с которым дал Брайану «пять» на брукхейвенском синхротроне,
когда мы впервые увидели

пики вольфрамовых кластеров, либо как в тот момент, когда увидели
аномальные пики в Аргонне и

поняли, что структура нам поддалась.

Иногда, когда меня спрашивают о премии, я отшучиваюсь: ну кому захочется ехать в Швецию в

холодном и пасмурном декабре, а там довольствоваться плохой вегетарианской пищей. Иногда я

фантазировал – а если бы я отклонил премию? Но реальность такова, что, независимо от твоего

абстрактного отношения к премиям, очень сложно взять и отказаться от них, особенно если награда

столь грандиозна, как Нобелевская премия. Исключительно приятно знать, что твои коллеги-ученые

такого высокого мнения о тебе. Кроме того, это отличная дань уважения студентам, постдокам и

остальному коллективу, всем, кто рисковал своей карьерой, участвуя в проекте, и без кого ничего не

удалось бы достичь. Разумеется, деньги тоже всегда кстати. Это признавал даже Ричард Фейнман, презиравший награды.

Тогда я осознал, насколько целостным человеком был Манс. Очевидно, он отмел наши с ним

разногласия по отдельно взятому аспекту работы и смог увидеть общую картину. Когда дискуссия идет

на таком уровне, достаточно лишь немного поднажать, чтобы потопить кандидата. Будь он хоть немного

мстителен, он мог бы просто исключить меня из обсуждения, и никто бы этого не заметил. Вероятно, именно благодаря порядочности таких людей, как он, Нобелевская премия до сих пор ценится столь

высоко, несмотря на все порождаемые ею противоречия.

Затем, чтобы поздравить меня, к телефону также подошли Андерс Лильяс и

Гуннар фон Хейне. Наконец

мне сказали, что я могу сообщить новость жене, но больше – никому до официального объявления.

Я даже не знал, что наш разговор услышали Мартин и Ребекка, чьи рабочие места были прямо у двери

моего кабинета. Они абсолютно не разделяли моего скепсиса – на самом деле, еще годом ранее Мартин

поспорил со мной на обед, что премия мне достанется. К тому моменту, как я повесил трубку, они уже

восторженно прыгали. Мартин открыл бутылку шампанского, которую мы приберегли, чтобы

отпраздновать выход статей в журнале *Science*.

Я попытался позвонить Вере, но никто не ответил. Оказалось, Вера ушла гулять с моей падчерицей

Таней, которая как раз приехала из Орегона навестить нас, а мобильником Вера не пользовалась. Когда

она пришла домой, ей позвонил наш хороший друг Питер Розенталь. В свое время он учился в Гарварде

у Дона Уайли, а потом переехал в постдокторантуру LMB к Ричарду Хендерсону; сейчас он работает в

Лондоне. У него был глубокий голос и выверенные профессорские манеры гарвардца. Он сказал Вере, что не надеялся дозвониться ко мне на работу, поэтому он и звонит домой – ей. Вера удивилась. Она

всегда дозванивалась до меня без проблем. Тогда Питер сделал паузу и сказал: «Вы, возможно, не

знаете?» «Не знаю чего?» – спросила Вера. Так она узнала новость. Позже, вечером, когда мы

встретились, она сказала: «Подумала, какой же ты у меня умный, раз одна из них тебе досталась!» Здесь

хочется процитировать Мэрион Пирсон, жену бывшего канадского премьер-министра: «За каждым

успешным мужчиной стоит изумленная женщина».

LMV, будучи относительно небольшой организацией, собрала так много Нобелевских премий, что на

следующий день один журналист назвал ее «фабрикой Нобелевок». Аарон Клуг отметил, что

правильнее говорить не «фабрика», а «ферма» или «сад». Мы засеиваем его и выращиваем людей, а

Нобелевские премии – это, в любом случае, просто побочный продукт качественной науки. Тем не менее

с годами сформировалась традиция праздновать Нобелевскую премию. Майк Фуллер, который одним из

первых вошел в штат LMB, устроил в столовой традиционное торжество с шампанским; так делалось

многие десятилетия в честь каждого из сотрудников, получавших Нобелевскую премию. К вечеру люди

шли сплошным потоком на верхний этаж, где была столовая. Было много папарацци, и я сожалел, что за

эти дни забыл побриться и выглядел нечесаным. Один журналист решил сфотографировать меня в

компании всех членов лаборатории, всучил мне бокал шампанского и попросил поднять – что весьма

позабавило Даниэлу Роудс, знавшую, что я трезвенник. Я впитывал всю эту праздничную атмосферу, ощущая смесь счастья и облегчения. Все прежние

беспокойства и стрессы теперь оказались далеко

позади. Хотя сами исследования продолжались долгие годы, это был важный момент и для ЛМВ, и

особенно для Ричарда Хендерсона, который чувствовал, что не прогадал, поставив на меня. После

праздника мы с Верой отправились домой под дождем, ведя мой велосипед со спущенным колесом.

Глава 19

Неделя в Стокгольме

Вышли две статьи в *Science*, для которых мы сделали обложку с изображением цельной рибосомы в

двух состояниях. Тогда же в *Nature* вышел обзор, на обложке которого сообщалось, что работа

принадлежит нобелиату этого года. Происходящее казалось перебором – я думал, что никто не должен

получать такую дозу успеха сразу.

После того как премия была объявлена, телефон не умолкал целых два дня, все эти звонки пришлось

перенаправлять на центральный коммутатор ЛМВ. Я был особенно взволнован предстоящей беседой с

New York Times и *NPR*, которые я неизменно читал и слушал даже после переезда в Англию.

Любопытно, что, хотя наши гранчестерские друзья узнали новость по французскому телевидению, я не

особенно засветился в британских вечерних новостях; не упоминали о событии и многие газеты.

Напротив, был целый шквал звонков от индийских журналистов. Я покинул Индию, когда мне было

девятнадцать, и ранее индусы меня в основном игнорировали (кроме коллег по науке). Вдруг я оказался

героем общенационального праздника. Некоторые горе-аналитики, как водится, обсасывали тему – а

можно было бы заработать эту премию, работая в Индии? – хотя ничего подобного не происходило еще

с колониальных времен, когда Ч. В. Раман получил Нобелевскую премию по физике. Мне было приятно

получить поздравительные письма от президента США Барака Обамы и премьер-министра

Великобритании Гордона Брауна, поскольку я жил в Британии, но был американским гражданином. Но я

удивился письмам от индийского президента, а также премьер-министра; ведь к тому моменту я уже

больше сорока лет не жил в Индии и большую часть этого времени не был индийским гражданином.

Ученые не привыкли к такой публичности, и когда нескончаемый поток электронных писем от

абсолютно незнакомых людей из Индии не прекращался целыми днями, меня это стало раздражать.

Когда какой-то журналист поинтересовался, правда ли, что мне предлагали возглавить институт в

Индии, я отрезал, что все равно такого предложения бы не принял, а потом пожаловался на совершенно

случайных индусов, захламлявших своими письмами мою почту, мешая

работать. Тогда жизнь

преподала мне урок о том, какво быть медийной личностью – ведь уже на следующий день эта жалоба

появилась на передовицах всех крупных индийских газет. Обожание сменилось яростью, я стал

получать гневные письма от незнакомцев, поносивших меня за то, что я забыл о своих корнях и

слишком возгордился. После того как я объяснился, некоторых это смягчило, но возмутило иных, так

как я сказал, что национальность – это случайность, выпадающая при рождении. Некоторых индусских

националистов я уже и так раздражал, поскольку из новостей они узнали, что после беспорядков в

Гуджарате, случившихся в 2002 году, я поддержал стипендию, выделявшуюся в помощь бедным

мусульманским девушкам – отчасти чтобы в такой поддержке поучаствовал и этнический индус, а также

потому, что образование девушек поднимает уровень жизни в любом обществе. Теперь у националистов

был лишний повод считать, что я предаю их дело.

С другой стороны, одним из сравнительно приятных последствий премии стали весточки от множества

коллег и друзей, среди которых было много таких, с кем я потерял контакт много лет назад. Одним из

первых мне написал Барри Дикинсон из Вены, напомнивший о нашем разговоре, произошедшем всего

несколькими днями ранее, и сказавший, что просто счастлив, что умирать никому не пришлось. Питер

поздравил меня письмом и упомянул, что еще несколько лет назад сказал Уотсону, что именно такой

компании ученых должна достаться эта премия. Затем он добавил, что очень рад, что я был его коллегой

и сделал карьеру. Это лишний раз напомнило мне о его глубочайшем благородстве и достоинстве.

Пришло время отправляться в Стокгольм. Фонд Альфреда Нобеля и Шведская академия наук

устраивают шоу, которое длится почти неделю. Все это мероприятие – большая пиар-акция с их

стороны, призванная защитить авторитет премии как бренда, особенно сейчас, при наличии многих

других премий с более солидным денежным фондом.

Неделя начинается с того, что Нобелевский фонд назначает вам специального ассистента и шофера на

весь срок вашего пребывания. Моим ассистентом оказался молодой человек из Министерства

иностранных дел, с истинно шведскими именем и фамилией: Патрик Нильссон. По телефону он сказал, что встретит нас с Верой в аэропорту и отвезет в Гранд-Отель. Я ответил ему, что много раз прилетал в

аэропорт Арланды, а затем поездом добирался до Стокгольма Центрального, поэтому ему не стоит

встречать меня в субботу вечером, лишь чтобы доставить в отель. Он вежливо настаивал, и я поддался.

Разумеется, я не разобрался. Прямо на выходе из самолета нас с Верой

поприветствовал Гуннар Эквист

собственной персоной, тот самый обладатель «очень хорошего шведского акцента». Вместе с ним был

молодой индус, представившийся Патриком Нильссоном! Он был усыновлен из Индии в раннем детстве

и, конечно, вырос типичным шведом. Далее последовал еще один сюрприз. В посадочном рукаве, соединявшем самолет со зданием, прямо рядом с выходом из самолета, находится дверь, на которую я



всю жизнь не обращал внимания. На сей раз нас с Верой провели через эту дверь по ступенькам к

ожидавшей нас машине, а потом – в VIP-зону, где мы смогли с удобством расположиться и поболтать с

Гуннаром, пока сотрудники занимались формальностями. Тогда я понял, почему мы не встречаем

состоятельных людей в очередях среди других пассажиров. Вспомнились слова Френсиса Скотта

Фицджеральда: «Они не похожи на нас с вами». На следующее утро я обнаружил, что забыл взять с

собой галстук, и Патрик принес мне несколько своих, из которых я выбрал наименее кричащий –

шотландский тартан.

Нобелевский комитет сообщил, что, кроме Веры, я могу пригласить еще около десятка гостей, поэтому я

позвал детей – Таню и Рамана, невестку Мелиссу, сестру Лалиту и зятя Марка Тролла. Еще я пригласил

моих хороших друзей, Брюса и Карен Бруншви́г – в конце концов, без гексааммина осмия Брюса ни в

какой Стокгольм я бы не попал. Оставшиеся места достались аспирантам и постдокам, рискнувшим

своими карьерами и взявшимся работать над субъединицей 30S. Последнее приглашение отошло

Ричарду Хендерсону, в благодарность за то, что пригласил меня на работу в LMV, и за годы поддержки.

Эта моя «делегация» могла получиться официальной, но Бил, наш вечный устроитель-корпоративщик, был не из тех, кого мог бы смутить официальный лимит на количество гостей. Он взялся и организовал

в Стокгольме параллельное торжество, куда мы пригласили практически всех сотрудников, кто работал

в нашей лаборатории. Он даже добыл в Нобелевском комитете рекомендации по поводу того, кому где

лучше остановиться и где лучше собраться на вечеринку. Не забуду ланч в шикарном вегетарианском

стокгольмском ресторане, куда пришли все наши, а также Андерс Лильяс – после чего я уже не мог

пожаловаться на качество вегетарианского меню в Швеции.

В другой вечер мы все вместе отужинали в ресторане на крыше, откуда открывался великолепный вид

на Стокгольм, и сотрудники веселили меня воспоминаниями о связанных со мной забавных случаях, произошедших в лаборатории. Они припомнили мне предложение о гильотинке, из-за которого мы

попрощались с двумя сотнями кристаллов, пропажу ключей сразу от двух машин во время поездки на

синхротрон, случайное удаление данных, только что собранных на синхротроне, и множество других

курьезных случаев.

Все оставшееся время ушло на официальную нобелевскую программу со множеством застолий, приемов и интервью. Для меня наиболее важны в этой программе были нобелевские лекции в самых

больших аудиториях Стокгольмского университета. Еще в студенческие годы я читал многие из них и

поражался, настолько они прекрасны и стройны с исторической и научной точки зрения. Свою лекцию я

сосредоточил на том, как в рибосоме обеспечивается точность считывания генетического кода. Я же не

знал, что нобелевские лекции, которые мне доводилось читать, – отнюдь не транскрипты реальных

выступлений. Для меня было полной неожиданностью, когда Андерс Лильяс сказал мне, что моя лекция

должна быть рассчитана на большую и в целом неподготовленную аудиторию – студентов и

преподавателей Стокгольмского университета. Поэтому я просидел примерно до часу ночи, приводя

выступление в доступный вид. На следующее утро я был слишком вымотан, чтобы нервничать.

Рис. 19.1. Все сотрудники лаборатории автора, успевшие поработать в ней за долгие годы, – в ресторане

на крыше в Стокгольме

Нам предстояло выступать в алфавитном порядке, и, так уж вышло, я шел первым, хотя моя фамилия

начинается на «Р». Мне так было даже легче. Я начал с общего снимка всех сотрудников моей

лаборатории, участвовавших в работе над рибосомами, – почти все они присутствовали в зале. Я

отметил, что Пол Замечник и Малон Хогланд, открывшие тРНК, умерли всего несколькими месяцами

ранее, а также показал ролик с Джеймсом Уотсоном, рассказывающим о начале изучения рибосом.

Затем, описав нашу работу над структурой рибосомы, я показал фильм Мартина и Ребекки, демонстрирующий, как именно в рибосомах происходит расшифровка. В нем на кадры с разными

состояниями рибосомы были наложены движения рибосом и тРНК и добавлена музыка: композиции, описывающие, что происходит на экране. Например, когда тРНК берет кодон, после чего может остаться

на месте или диссоциировать, шла песня «Мне уйти или остаться?» Мика Джонса из группы *The Clash*.

А когда рибосомы начинали взаимодействовать с малой бороздкой в паре оснований между тРНК и

кодоном, вступала Мадонна с песней *Into the Groove* («В ритме»). Когда, наконец, тРНК входила в

пептидильно-трансферазный центр, доставляя туда аминокислоту, ролик завершался песней «Мы

чемпионы» группы *Queen*. Я ранее почти не слышал рок-песен и даже не знал групп, но это кино

выглядело отлично. Еще несколько лет люди подходили ко мне после лекций и, вместо того, чтобы

поговорить о работе, спрашивали, где можно скачать этот ролик.

Затем я смог расслабиться и послушать речи Тома и Ады. Их доклады были мне настолько знакомы

после долгих лет гонки, что мы с Томом даже шутили, что можем читать лекции друг за друга. Но

иногда попадалось что-то новое и неожиданное. Том выступил с причесанным докладом, сосредоточившись на том, как они расшифровали субъединицу 50S, на пептидильно-трансферазной

реакции и на различных антибиотиках, связывающихся с ней. Он также показал фильм, сделанный

Мартинном, – о том, как образуется пептидная связь. На одном из кадров у него было фото Питера, выудившего крупную рыбу, с ремаркой, что рибосома – определенно хороший улов. Питер

присутствовал в зале как гость и коллега Тома, и опять же, я ощущал вину из-за того, что он, мой

наставник, рассказавший мне о рибосомах, не был награжден.

Наконец выступила Ада. Ее лекция носила интригующее название «Белые медведи, антибиотики и

развивающаяся рибосома». Я понятия не имел, как в это заглавие попали белые медведи, но вскоре все

прояснилось. Она сказала, что, угодив в больницу после несчастного случая, она прочла, что у

впадающих в спячку белых медведей рибосомы укладываются в

кристаллические решетки – и именно

этот факт впервые натолкнул ее на мысль кристаллизовать рибосому в лаборатории. Затем она перешла

к рассказу о раннем периоде рибосомной кристаллографии, показав фото Хокона Хопа, пытающегося

мгновенно остужать кристаллы возле пучка синхротронного излучения. Далее продемонстрировала

структуры 30S и 50S и показала, как работают ее антибиотики. Стало ясно, что она уже вошла в свою

роль нобелиата, поскольку закончила выступление некоторыми соображениями о первой аминокислоте

и происхождении жизни.

После ее выступления я остался немного озадачен – ведь за все годы работы в этой дисциплине я ни

разу не встречал факта о рибосомах белых медведей; не знал его и никто, с кем я был знаком. Также об

этом не упоминалось и в статье Элизабет Пенниси, посвященной рибосомной гонке, вышедшей в

Science в 1999 году. Когда в 1978 году я поступил в лабораторию Питера, а Ада стала работать с

Виттманном, уже было хорошо известно, что рибосомы могут складываться в решетки правильной

формы. Я даже слышал лекцию Найджела Анвина о его работе над плоскими кристаллами ящеричьих

рибосом (эта работа выполнялась в 1977 году в Вашингтоне, округ Колумбия), когда я направлялся на

собеседование в лабораторию к Питеру в Йель.

Я не слишком об этом задумывался до тех пор, пока через пару недель после возвращения не получил

электронное письмо от Дона Энглмана. Он написал мне, что белые медведицы не впадают в спячку.

Очевидно, только беременные медведицы залегают в берлогу, где выводят медвежат, но и тогда их

состояние нельзя назвать настоящей спячкой. Историю о белых медведях Ада вновь вернула на

конференции в Эриче, состоявшейся ближайшим летом. Том указал, что белые медведи не впадают в

спячку. Это вылилось в перепалку, и Ада сказала, что, возможно, это касается какого-то другого вида

медведей. Казалось, что кому-то в аудитории эта история о белых медведях по душе, и им не нравилось, что Том в ней усомнился. Меня это настолько заинтриговало, что я перелопатил литературу, пытаюсь

найти упоминания *хоть о каких-нибудь* медведях, у которых рибосомы укладываются в упорядоченные

структуры, – и ничего не нашел. Несмотря на то что Том ставил под вопрос приводимый Адой факт, она

часто припоминала эту историю в разные годы – по-видимому, из-за того, что она нравилась

слушателям. Как бы то ни было, происхождение истории о белых медведях по-прежнему загадка.

Воображение упрямо рисует картинку: некий неукротимый биохимик заползает в заснеженную

медвежью берлогу, чтобы взять образец тканей у белой медведицы,

отдыхающей с медвежатами под
боком.

Среди событий, выпавших на ту неделю, была и панельная дискуссия на
канале BBC в рамках

телепередачи *Nobel minds*. Ведущий кратко опросил нас о нашей работе, а
затем забросал вопросами о

Нобелевской премии мира, присужденной Обаме, изменениях климата и
всевозможных иных

проблемах. Этот опыт впервые позволил мне заглянуть в предстоящую
мне жизнь нобелевского

лауреата, которого все считают мудрецом.

Церемония вручения премии всегда проходит 10 декабря, в годовщину
смерти Нобеля, и

сопровождается дресс-кодом: фраки или вечерние платья. Я переживал, что
моя невестка Мелисса еще

не прибыла из США, но когда мы направились в зал, я заметил, что она все-
таки успела войти всего за

несколько минут до закрытия дверей, и мы обменялись улыбками. Явилась
королевская семья, и

начались речи – по-шведски, – чередующиеся с музыкой в исполнении
стокгольмского

филармонического оркестра. Мы получили сертификаты и медали из рук
короля, поклонились и

вернулись на места. Король участвовал в такой церемонии год за годом, и
было видно, насколько это ему

наскучило.

Кульминацией вечера стал банкет, который в Швеции транслируют по телевидению и интернету. Думаю, мне и в голову не пришло бы целый вечер смотреть на каких-то незнакомцев и их застолье, но там были

и речи, и развлечения. Лауреатам полагалось почетное место за длинным столом в центре грандиозного

зала. Каждый из нас со своей парой входил в зал по шикарной лестнице и занимал место. Веру, сидевшую на несколько мест правее от меня, сопровождал немецкий вице-канцлер. Возглавляла

процессию Ада, которую сопровождал король, а за ними шли королева и глава Нобелевского комитета.

Следующим шел я, и мне компанию составила Виктория, кронпринцесса шведская. Она явно была

любимицей прессы, поэтому, когда мы входили в зал, нас ослепило вспышками фотоаппаратов, и я едва

видел ступеньки под ногами. Наконец все заняли свои места, и справа от меня оказалась Ада, а слева –

принцесса и Том. Выяснилось, что принцесса некоторое время училась в Йеле, и мы с Томом

поспрашивали ее об этом, однако разговор не получился таким легким, как общение с Адой, которая с

иронией поддерживала наши общие темы.

Музыканты в исторических костюмах исполняли произведения эпохи Возрождения, и ближе к концу

банкета каждая группа лауреатов должна была выбрать одного представителя, чтобы тот выступил с

краткой речью. По традиции мы с Томом выдвинули Аду (как самую старшую). Она поведала о вызовах, с которыми ей пришлось столкнуться в начале работы (в Израиле ее кудри называли рибосомами), и о

том, что белым медведям угрожают перемены климата, еще поблагодарила своего шофера за помощь на

минувшей неделе, но ни разу не упомянула по имени ни Тома, ни меня.

После банкета, когда мы стали расходиться, я случайно наступил на длинный шлейф платья принцессы, но, как только мы приготовились идти, она это заметила и вытащила ткань у меня из-под ноги одним

натренированным движением. Затем мы попрощались с членами королевской семьи. А вечер

продолжался: мы танцевали, проводили время вместе и просто болтали. До самой ночи в Стокгольмском

университете шли и другие мероприятия, запланированные после банкета. На следующий день на

первых страницах сразу нескольких газет появились фотографии, где мы на нобелевском банкете сидим

по бокам от принцессы. Было приятно видеть, что пресса уловила фундаментальную важность рибосом.

Вера и остальные мои гости уехали на следующий день. Я пропустил последний банкет, организованный Стокгольмским университетом, так как мне представилась гораздо более приятная

альтернатива: Манс Эренберг пригласил меня и некоторых других исследователей рибосом на обед к

себе домой, в Упсалу, после того как я выступил там с лекцией. После всех официальных событий этой

недели я наконец-то смог расслабиться и отдохнуть в компании старых друзей, среди которых были и

Андерс Лильяс, и Мария Зельмер, когда-то работавшая у меня постдоком, а теперь преподаватель в

Упсале. На следующий день я прочитал еще одну лекцию в городе Лунд на юге Швеции – и внезапно

все закончилось.

Глава 20

Наука продолжается

После визита в Стокгольм, где пришлось оказаться в центре всеобщего внимания, наступило полное

расслабление, а в Кембридже уже стояла хмурая зима. Все это обернулось сильнейшим спадом. Я не мог

отогнать воспоминаний о разговоре с Андерсом Лильясом много лет назад; тогда он сказал мне, что

Нобелевская премия – как поцелуй смерти. После нее человека постоянно отвлекают, что хоронит его

исследования, то есть ломает ту самую часть жизни, что обеспечила ему известность. Но в Стокгольме

Гуннар фон Гейне дал мне ценный совет. Он сказал, что только от меня зависит, как мне прожить мою

жизнь, но если я хочу продолжить научную работу, то мог бы довести до совершенства пример Рода

Мак-Киннона, структурного биолога из Рокфеллеровского университета, моего хорошего знакомого. Род

– ученый, работающий с крайней самоотдачей, и полученная Нобелевская премия не замедлила его

исследования. Он продолжает делать важные достижения, не позволяя себе отвлекаться на неизбежные

приглашения, следующие за премией. Я был намерен доказать неправоту

Андерса, поэтому взялся

следовать примеру Рода.

Моя первейшая задача заключалась в том, чтобы добавить новые кадры в фильм о рибосоме.

Оставшиеся состояния было гораздо сложнее зафиксировать, а тем более – качественно

кристаллизировать рибосому в таких состояниях. Хотя время от времени наша лаборатория делала

успехи, я понимал, что будет все сложнее убеждать талантливых молодых людей братья за работу над

недостающими кадрами рибосомы. Хотя наш фильм постепенно становился все более полным, не было

никаких гарантий, что нам удастся завершить его даже спустя годы.

Чего я не мог ожидать, так это того, что впервые примерно за пятьдесят лет с тех пор, как Макс Перуц и

Джон Кендрю смогли рассмотреть белок, у нас появится новый метод визуализации крупных

биологических молекул с детализацией на уровне атомов, без необходимости их кристаллизировать.

Когда Иоахим Франк показал свои карты рибосомы на той судьбоносной конференции в Виктории в

1995 году, все мы были впечатлены; но мы и не думали, что электронная микроскопия когда-нибудь даст

нам такой уровень детализации, который позволит вывести атомную структуру рибосомы. Мы

отвергали такую возможность как «пузырькологию» – на первый взгляд

она производила впечатление, но не более того. Поэтому неудивительно, что спустя всего несколько лет структуру рибосомы удалось

приоткрыть при помощи кристаллографии.

В тот самый год, когда состоялась конференция в Виктории, Ричард Хендерсон – человек, благодаря

которому я получил работу в LMB, – опубликовал весьма примечательные результаты. У электрона

подходящая длина волны, поэтому физики и металлурги десятилетиями определяли атомные структуры

при помощи электронного микроскопа. Однако электронный микроскоп не позволяет получить в

хорошем разрешении структуру биомолекул, так как они не дают достаточной контрастности. Ричард

подсчитал, что, если усовершенствовать как микроскоп, так и детектор, то этим методом можно было бы

получить атомную структуру – вообще без кристаллов.

В 1995 году этот момент был еще далеко, но с годами сначала улучшились микроскопы, а потом

несколько групп разработали новые детекторы, работавшие быстрее традиционных и обладавшие

большей чувствительностью, чем пленочные. Один из таких новых детекторов был разработан

Ричардом и его группой и установлен на микроскопе в LMB в 2011 году. Несколько специалистов, в том

числе мой коллега Сьюрс Шерес, разработали компьютерную программу, позволяющую использовать

данные от этих детекторов.

Таким образом, теперь микроскоп позволяет делать карты не хуже наших кристаллографических. Мы

смогли применить их на множестве проектов, которые долго простаивали. Причем самое замечательное, что теперь можно обойтись без кристаллов, на синтез которых уходят годы работы, не всегда

плодотворной. Более того, нужно минимальное количество исследуемого вещества и, что не менее

важно, не требуется абсолютной чистоты образца. Вдруг стало совершенно нетрудно получать

рибосомные структуры, в том числе очень сложные, и путь в эту дисциплину открылся для всех. Долгое

время было невозможно получить структуру митохондриальной рибосомы методом кристаллографии, а

затем сразу две команды – группа Ненада Бана и моя – опубликовали материал об этой структуре с

разницей всего в один день.

Перемены наступили не только в исследовании рибосом. Всевозможные биологические комплексы, расшифровка которых ранее казалась неосуществимой (так как они являются короткоживущими, или их

сложно получить в достаточном количестве, или они существуют во множестве конфигураций), теперь

могут быть расшифрованы с детализацией практически на уровне атомов – без применения кристаллов.

Кроме того, теперь становится возможным непосредственно рассматривать молекулы – то, как они

существуют внутри клеток. Разворачивается новая революция в

визуализации биомолекул, почти

каждую неделю поступают сообщения о новых структурах.

Оглядываясь назад и вспоминая, после каких долгих мытарств удалось получить методом

кристаллографии первую структуру рибосомы, кажется иронией, что сегодня на всю эту работу от

начала до конца потребовались бы одна-две недели. Сейчас вся эта область изобилует структурами

новых типов рибосом во всевозможных разных состояниях, и я могу себе представить, как ворчат

редакторы научных журналов, получая очередную рукопись о СЕОР – Структуре Еще Одной Рибосомы.

Когда первые кристаллические структуры были продемонстрированы в Копенгагене в 1999 году, многие

ученые беспокоились, что история их специализации подошла к концу. Они были правы лишь отчасти.

Биохимики старались определить, какие участки рибосомы расположены вблизи друг от друга, чтобы

косвенно воссоздать ее структуру. Как только атомные структуры были представлены, этим людям

пришлось искать себе другое занятие, то же касалось и ученых, пытавшихся расшифровать структуры

отдельных частей рибосомы. Но те, кто пытались изучать функционирование рибосомы биохимическими

методами, обнаружили, что их работа преобразилась, так как после получения структур рибосома более

не казалась «черным ящиком». Генетики и биохимики смогли модифицировать рибосому и весьма точно

интерпретировать изменения ее функций именно потому, что знали, в каких конкретных точках

структуры они действуют. Было приятно сознавать, что мы причастны к выводу исследования рибосом

на новый уровень, где можно ставить более нетривиальные вопросы.

Структуры похожи на статичные снимки конкретных состояний молекулы. Фильм о рибосоме

представляет собой набор таких снимков, которые позволяют лишь предполагать, как рибосома

переходит из одного состояния в другое, ничего не говоря о том, как быстро протекают такие переходы и

есть ли между этими снимками какие-то промежуточные состояния, которые мы просто не смогли

зафиксировать.

Применение физики отдельных молекул при работе с рибосомами стало потрясающим новым способом

изучения этих переходов. Прикрепляя флуоресцентные молекулы к различным участкам рибосомы или

тРНК, мы смогли методом флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET) измерить, насколько подсвеченные молекулы сместились относительно друг друга. Данный метод подходит также

для элементов рибосомы, поэтому можно увидеть, как они движутся на определенных этапах.

Впервые применять его к отдельным рибосомам стал Джоди Пульизи, работавший в Стэнфорде вместе

со Стивом Чу. Я знал Джоди по конференциям как удивительно симпатичного человека, напоминающего

звезд старого итальянского кино 1920-30-х годов. Он отличался специфическим юмором и во время

лекции мог сидеть где-нибудь на галерке, делая вид, что почти не слушает, а потом поднять руку и

задать один вопрос, который сразу вскрывал самое слабое место в выкладках. Он исследовал фрагменты

рибосомной РНК и мелкие белки, связывающиеся с рибосомой, но после того как структура рибосомы

стала известна, быстро осознал, что специализацию нужно менять.

К тому моменту они со Стивом Чу уже начали работать над применением физики отдельных молекул в

исследованиях рибосомы. Я узнал об их исследованиях, находясь в Стэнфорде в 2000 году – сразу после

того, как мы расшифровали структуру 30S. Когда едешь в американский университет читать лекцию, это

всегда напоминает собеседование. По прибытии тебе выдают расписание со списком сотрудников, с

которыми ты должен встретиться, прежде чем сможешь выступить. Интересно говорить с людьми, работающими в разных дисциплинах, узнавать об их работе, но, когда вы испытываете джетлаг после

длительного путешествия, день может стать изнурительным. Я не знал Стива Чу и не подозревал о его

интересе к биологии, поэтому удивился, что у меня в расписании – известный физик. Быстро навел о

нем справки и узнал, что он выполнил некоторую работу по фолдингу РНК.

Когда Скотт Бланшар, ныне

ведущий практикующий специалист по данному методу, а тогда – аспирант Джоди, проводил меня к

нему в кабинет, Стив явно уже забыл, что нам назначена встреча. Он поприветствовал меня

растерянным взглядом, усадил и спросил, о чем я хотел бы поговорить. Я подумал, что это немного

странно, но сказал, что о фолдинге. Он сделал паузу и сказал: «Давайте начистоту. Вы – постдок, приехали сюда на собеседование к Дэну Хершлагу, так?» Его коллега Дэн был специалистом по

физической химии и работал над РНК. Я даже не знал, то ли мне воодушевиться, что я до сих пор так

молодо выгляжу, то ли обидеться, что он не только не слышал о нашей структуре 30S, но и вообще меня

не знал! Это был один из редких случаев, когда меня резко спускали с небес на землю.

Джоди и Стив, работая со своими учениками, такими как Скотт Бланшар и с Рубен Гонсалес, стали

первыми применять такой метод для изучения функций рибосом. Сегодня этот метод помогает детально

определять время поступления и длительность работы различных факторов в рибосоме.

Второй физический метод был еще интереснее. Физики выяснили, как удерживать отдельные молекулы

в поле и воздействовать на них. Таким образом можно было, например, вытащить мРНК или растущую

цепочку и измерить силу воздействия рибосомы во время транслокации от

одного кодона к другому.

Одним из лидеров в этой области является Карлос Бустаманте из Университета Беркли, который работал

в тандеме с Начо Тиноко и Гарри Ноллером.

Итак, структуры изучались старыми и новыми методами, и все это помогало понять работу рибосомы

как молекулярной машины. Но кроме того оставалось еще множество вопросов. Иногда клеткам нужно

в избытке производить конкретный белок. Иногда синтез белка нужно остановить. Что именно делают

рибосомы в клетке в каждый момент времени и как клетка управляет их работой?

Новый метод, позволяющий подступиться к этим вопросам, был заложен давным-давно, когда Джоан

Стейц показала: если избавиться от всей мРНК с рибонуклеазой – ферментом, расщепляющим РНК, –

останется фрагмент, прикрытый рибосомой таким образом, что убрать его вы не сможете. Именно к

этому фрагменту РНК, очевидно, и прикрепляется рибосома. В начале 1970-х путей к продолжению

этого исследования еще не было. Почти тридцать лет спустя открытие Джоан удалось использовать

новым революционным способом благодаря Джонатану Вейсману. Его можно дважды назвать ученым

во втором поколении: его родители были преподавателями в Йеле, но позже его мать Мирна, ставшая

профессором в Колумбийском университете, вышла за Маршалла Ниренберга, участвовавшего в

расшифровке человеческого генома. В довершение всего Джонатан рассказал мне, что однажды, будучи

еще студентом, выполнял проект в лаборатории Питера Мура, то есть занялся молекулярной биологией, еще когда был совсем молод.

Джонатан понял, что новые методы секвенирования позволяют приоткрыть клетку, вынуть оттуда всю

РНК и разобрать на фрагменты, накрытые разными рибосомами, амплифицировать их и секвенировать.

Тогда можно получить «снимок», демонстрирующий, что делает рибосома в каждый момент времени во

всех уголках клетки. Такая техника, именуемая профилированием рибосомы, привела ученых к

всевозможным неожиданным находкам. Удалось рассмотреть, где рибосомы приостанавливаются на

фрагменте мРНК, где собираются в кучу, а где рибосом меньше, чем предполагалось. Также можно

проследить, какие мРНК транслируются больше, а какие меньше на различных отрезках жизненного

цикла клетки. Стало возможно конкретизировать вопросы о том, что синтезируют белки в клетке в

каждый момент времени и даже в каких количествах. Этот метод оказал огромное влияние на наши

представления о работе рибосом.

Кроме того, неясно, как клетка регулирует рибосомы и как вирусы «взламывают» их для трансляции

собственных генов. В клетках заложены методы остановки тех процессов, которые могут пойти

неправильно: контроль качества с участием рибосом. Сегодня известно, что контроль трансляции связан

с самыми разными процессами, от развития рака до работы памяти, и некоторые аспекты такого

контроля выполняются специализированными рибосомами (хотя к кристаллизации рибосом

приступали, предполагая, что все они идентичны). Наконец, ученые пользуются новыми мощными

инструментами, чтобы понять, как в клетке рибосома собирается из составляющих и как регулируется

сборка.

Какое-то время рибосому считали исключительным реликтом, уцелевшим после перехода от мира РНК

к нашему миру, определяющую роль в котором играют белки. Ко всеобщему удивлению, только в

последние двадцать лет удалось открыть, что в клетке содержится множество молекул РНК, о самом

существовании которых ранее даже не подозревали. Самые мелкие из них, названные микроРНК, управляют включением и отключением генов. Иногда они воздействуют на мРНК, не давая рибосоме

правильно начать проходить по ней, или помогают быстрее расщеплять мРНК. В некоторых случаях они

непосредственно управляют экспрессией определенных генов, регулируя, сколько мРНК может быть

выстроено из ДНК. Также существуют более крупные молекулы РНК,

которые вообще не кодируют

белков, и считается, что как минимум часть из них также управляет генами. Так что мир РНК никуда, в

сущности, не исчез – он просто развился в мир, где РНК действует в союзе с белками, обеспечивая

жизненно важные процессы. Поскольку эти совершенно новые типы РНК никто даже не ожидал найти, в биологии РНК произошел настоящий взрыв.

Как практически всегда бывает в науке, структура рибосомы просто помогла перенести интересующие

нас вопросы на новый уровень. Четко видя перед собой цель, мы думаем, что стремимся к вершине. Но

вершины нет. Оказавшись у цели, мы видим, что просто забрались в предгорья, а перед нами

открываются бесконечные гряды гор, которые еще только предстоит покорить.

Эпилог

Несмотря на то что я стремился уделять основное внимание науке, жизнь после получения премии

изменилась, и не во всем к лучшему. Вдруг меня открыли. Меня стали приглашать на радио и

телевидение, чтобы я говорил на разные темы, хотя бы отдаленно связанные с наукой. Меня хотели

видеть на конференциях, темы которых были почти не связаны со сферой моих научных интересов.

Множество университетов пытались предложить мне почетные степени (я отказал всем, кроме

Университета Барода в штате Юта и Кембриджа, где учился или работал), научные общества и академии

неожиданно избирали меня в число своих членов.

Несмотря на мои комментарии в индийской прессе о том, что национальность достается случайно, и на

просьбы оставить меня в покое, Индия решила присудить мне одну из высочайших государственных

гражданских наград. Я не большой сторонник этнической и националистической гордости (мне кажется, это всего лишь обратная сторона расизма и ксенофобии). Кроме того, я вообще не занимаюсь

политическим самосознанием. Когда я вырос, среди моих кумиров были не только индийцы, в

частности математик Сриниваса Рамануджан или астрофизик Субраманьян Чандрасекар, но и Ричард

Фейнман – еврей из нью-йоркского района Куинс, и Мария Кюри – полька, работавшая во Франции. Я

черпал вдохновение, просто читая об их жизни и работе, и не мечтал о селфи с ними. Но я понимаю,

почему ненамеренно сам стал источником вдохновения и надежды для индусов. Все благодаря голым

фактам: я вырос там, учился в университете родного штата, а затем на весь мир продемонстрировал, что

для достижения успеха не обязательно начинать путь с элитных университетов Запада.

Несколько позже, в 2011 году, Великобритания решила присудить мне почетный рыцарский титул, которым там награждают иностранцев, но обнаружив, что в том самом январе я стал британским

гражданином, меня решили удостоить обычного рыцарского звания – отныне я мог добавлять титул

«сэр» к своему имени. Многие великие ученые, работавшие в LMB, отказались от подобного

предложения, поэтому я испытывал противоречивые чувства, раздумывая, принять ли его. Однако Вера

сказала, что одно дело, когда такой титул отклоняют уроженцы Британии; я же – гость в этой стране, и с

моей стороны такой отказ был бы неучтив. Также наблюдая в 2011 году антииммигрантское и

ксенофобское напряжение в некоторых слоях общества, я подумал, что было бы хорошо показать: иммигранты приезжают в страну, чтобы прославить ее, и с благодарностью принял награду.

Вероятно, из всех почестей меня наиболее удивил пост президента Королевского общества, одной из

старейших научных организаций в мире. Членом Королевского общества меня избрали в 2003 году, как

только я выполнил все требования, чтобы считаться резидентом, но задолго до получения британского

гражданства. Когда ко мне обратились с вопросом, интересует ли меня пост президента, я был просто

ошеломлен. Я никогда не возглавлял настолько крупной организации и практически не имел дел с

обществом с тех пор, как меня избрали в его состав. Думаю, это был очень странный выбор, и я

определенно очень отличался от моих недавних предшественников.

Не знал, что и думать. Сложно отказаться от поста, который за последние

350 лет возглавляли такие

великие ученые, как Ньютон и Резерфорд; такой вызов казался мне совершенно новым и особенным.

Поэтому в конце концов я предупредил вице-президентов о моих недостатках и сказал, что если они по-

прежнему хотят видеть меня на этом месте, то я проявлю себя наилучшим образом. Они, а также

управляющий орган (совет) предпочли проигнорировать мои предупреждения, и утвердили меня на

выборах, как сказал мой друг, «в северокорейском стиле» – в бюллетене было одно имя.

Разумеется, никто не проявлял ни малейшего стремления вот так меня чествовать за многие годы, прошедшие со времени ключевых прорывов в исследовании рибосом. Если бы я не получил

Нобелевскую премию, то никто из них не подумал бы обо мне во второй раз, а то и в первый. Это

напомнило мне стих из Евангелия от Матфея: «ибо кто имеет, тому дано будет и приумножится, а кто не

имеет, у того отнимется и то, что имеет».

Том Стейц также стал жить в режиме постоянных приглашений и отвлекающих событий. В частности, в

Висконсине в честь него и его родного университета назвали здание. В один год он четырежды съездил

в Китай; казалось, он полностью вымотан такими путешествиями. Я сказал ему, что он всегда в праве

отказаться. Его лаборатория продолжает ковать высококлассные статьи по фундаментальной науке, в

том числе множество статей по рибосомам. Некоторые из этих статей позволили однозначно разрешить

в его пользу многие споры с Адой по поводу антибиотиков.

Ада – единственная ныне живущая женщина, удостоенная Нобелевской премии по химии. Поэтому она

очень востребована в качестве лектора и значительную часть своего времени проводит, путешествуя по

миру. Она получила множество разнообразных премий и наград, в том числе почетные степени и в

Оксфорде, и в Кембридже. Как-то раз мне довелось побывать в Институте Вейцмана, и я обнаружил, что

у нее в кабинете целая стена увешана дипломами и наградами. Хотя я наметил время визита на такие

дни, когда она будет в городе, она не смогла составить мне компанию ни на одном из двух обедов за эти

два дня; это понятно, с таким-то напряженным графиком. Она как раз готовилась ехать за границу.

После получения премии Ада совершила отважный поступок: заявила, что следует освободить всех

политзаключенных-палестинцев, чем навлекла на себя гнев ультраправых израильских националистов.

По электронной почте она познакомила меня со своим другом, сионистом и пацифистом Ури Авнери, после чего я стал получать его пронизательные и глубокомысленные тексты на тему израильской

политики примерно раз в неделю. Зная взгляды Ады, я предложил, чтобы мы с ней выступили с двумя

лекциями – одну прочитали на Западном Берегу реки Иордан, а другую – в

Университете Аль-Кудс в

Восточном Иерусалиме. Палестинцы, несмотря на симпатии Ады к их делу, заблокировали эту идею, сказав, что бойкотируют выступления израильских ученых по причине оккупации. Поэтому я

отправился туда без нее. Любопытно, что в этой поездке меня сопровождал Джо Заккай, еврейский

ученый, работающий в Гренобле, а в тот период читавший краткий курс в Бирзейтском университете

близ города Рамалла. Таким образом, антипатии палестинцев явно касались именно израильтян, а не

всех евреев. Визит в Израиль и на Западный Берег реки Иордан оставил у меня пессимистичные

впечатления; не думаю, что когда-либо найдется решение для израильско-палестинской проблемы.

Что же те, кто остался без премии? Если мой наставник Питер Мур и чувствовал разочарование, оставшись без большинства наград, присужденных за рибосомы, то не показал этого. Напротив, он

чувствовал, что его труды вознаграждены, ведь именно благодаря ему структура рибосомы была

выстроена в Йеле. В семидесятилетнем возрасте он закрыл дела в своей лаборатории и решил

сосредоточиться на специфической проблеме диффузного рассеяния. Рентгеновские лучи рассеиваются

между брэгговскими отражениями в кристалле и содержат информацию о движущихся частях

молекулы. Эта проблема – сложная и немодная, и, пожалуй, в мире найдутся лишь немногие, кого она

интересует и кто способен ее понять. Питер всегда был не из тех, кто готов ввязываться в схватку за

решение горячих раскрученных проблем, поэтому, полагаю, и выбрал для себя такую нетривиальную

задачу, которую мог бы спокойно исследовать, бросив на нее всю силу своего разума. Подобная работа

идеально ему подходит.

Иоахим Франк и его лаборатория позволили нам составить первые впечатления о разных состояниях

рибосомы. Вероятно, он также должен был чувствовать разочарование, хотя и великодушно поздравил

меня в том октябре. Ему оставалось подождать еще несколько лет. Как только стало очевидно, что

электронная микроскопия может давать достаточное разрешение для выстраивания атомных структур, времена «пузырькологии» закончились и началась эпоха структурной химии. Осенью 2017 года, пока я

писал эти строки, Нобелевская премия по химии была вручена Иоахиму Франку совместно с Ричардом

Хендерсоном и Жаком Дюбоше, выяснившим, как погружать биологические образцы в жидкий этан, чтобы их можно было изучать в витрифицированном состоянии при низких температурах.

Никто из нас, лауреатов, не услышал ни слова от Гарри сразу после вручения премии. Он продолжил

трудиться над рибосомами с тем же жаром, что и раньше. Как ценителя автомобилей и мотоциклов, его

всегда привлекал «движок» рибосомы, и последующие работы он посвятил вопросу, как именно

рибосома движется вдоль мРНК. Личная жизнь у него тоже пошла в гору. Примерно в период

прорывных открытий в области атомных структур у него завязались отношения с его тогдашней

аспиранткой Лаурой Ланкастер. Через несколько лет они поженились и вместе продолжают

исследования. Многие фанаты Гарри были возмущены тем, что он остался без премии, и всерьез

решили это исправить. В 2016 году он был удостоен Премии за прорыв. В пересчете на наличные эта

премия в восемь раз больше Нобелевской за рибосомы, и, думаю, он сразу отправился в автосалон

«Феррари».

Марат и Гульнара вернулись в Страсбург, где с тех пор продолжают активно работать над

исследованием рибосом. Марат первым получил структуру целой эукариотической рибосомы в высоком

разрешении. Через несколько лет после нашего награждения Шведская академия наук присудила

Марату и Гульнаре совместно с Гарри премию Грегори Аминоффа по кристаллографии. Странно, что

без признания остался Джейми Кейт, который не только обогатил санта-крусскую группу своим

кристаллографическим опытом, но и применил гексааммин осмия, сыгравший ключевую роль при

получении структур рибосом. Безобразие, что он до сих пор даже не избран в члены Национальной

академии наук США, тогда как те из нас, кто воспользовался его открытиями, получили гораздо более

высокое признание.

Ненад Бан, ныне работающий в Высшей технической школе Цюриха, и Поуль Ниссен, вернувшийся в

Орхус, сделали очень успешные карьеры и сегодня являются одними из ведущих структурных биологов

своего поколения. Поуль занялся совершенно новой темой – стал исследовать, как ионы прокачиваются

через клеточные мембраны, а Ненад продолжил работу в области структурной биологии, связанную с

рибосомами, и, как и Джейми, стал одним из главных конкурентов моих сотрудников.

Первый состав моей лаборатории, приступивший к работе над 30S, уже распался: Бил работает в

Калтехе, Дитлев вернулся в Орхус, а Эндрю – в LMB после долгой постдокторантуры в

Калифорнийском университете Сан-Франциско. Все они очень преуспели в своих исследованиях. Роб

защитил кандидатскую, а затем нашел работу в промышленности. Джеймс Огл отошел от исследований

и занялся правовыми вопросами интеллектуальной собственности. После исследования того, как

рибосома помогает тРНК распознавать верный кодон, все прочее, вероятно, кажется ему слишком

скучным. Кстати, он одаренный скрипач и в свободное время занимается музыкой. Брайану была

ненавистна перспектива потратить все время на преподавание, управление людьми и написание заявок

на гранты. После долгой работы в промышленности (он был занят в компании по производству

антибиотиков, основанной Томом и Питером, и там сдружился с Франсуа Франчески, бывшим коллегой

Ады) он занял исследовательскую должность в университете штата Колорадо в Денвере. Недавно у него

был годичный творческий отпуск, и он провел его в LMB, у меня в лаборатории, где изучал

электронную микроскопию. Хотя это и напомнило мне давно минувшие дни, мы оба стали гораздо

старше и, конечно, сильно изменились.

Многие из нас, кто возглавлял первые группы, занявшиеся исследованием структуры рибосом, по-

прежнему довольно продуктивно работают, но никакими прорывными темами мы уже не занимаемся.

Как максимум нашу работу можно назвать важной, но она привычная, как это часто бывает у людей на

закате карьеры. Некоторые, получив Нобелевскую премию, пускаются в исследования в совершенно

новой области, но зачастую она вводит людей в заблуждение: ты начинаешь считать себя гением и

берешься за неподъемные проблемы, в решении которых у тебя нет никакого опыта. Те уникамы, кто

выполнил новые и фундаментально важные исследования после Нобелевской премии (а что еще реже –

получили вторую), поработали на первую, будучи еще достаточно молодыми, поэтому успели сделать

фактически две полноценные карьеры.

Гонка за расшифровкой структуры рибосом поднимает общие вопросы о соперничестве и

сотрудничестве. Как я уже писал выше, сотрудничество лучше всего удается тогда, когда люди хорошо

знают друг друга, и им нравится работать вместе, либо когда они дополняют друг друга разноплановым

опытом, чтобы взяться за проблему, с которой не справиться в одиночку. Также существуют важные

крупномасштабные проекты такого порядка, как поиски бозона Хиггса или расшифровка генома

человека, в которых участвуют сотни людей. Сегодня нагнетается большой идеологический пафос о

важности сотрудничества, но истина такова, что ученые вступают в сотрудничество или соперничество, руководствуясь сугубо собственными интересами. Нет такого универсального правила, что

сотрудничество – это всегда хорошо, а соперничество – всегда плохо. Сотрудничество обязывает иметь

дело со множеством людей и лабораторий, справляться с бюрократией. Наука – это рынок идей, поэтому, как и в бизнесе, здоровая конкуренция стимулирует делать лучше. Следовательно, соперничество – благо для науки, хотя оно может и не нравиться ученым. Наука – не спорт, здесь

различие между соперничеством и сотрудничеством не столь четкое. Даже при противоборстве ученые

пользуются достижениями друг друга и, соответственно, сотрудничают.

Что еще кажется поразительным – после долгой борьбы несколько групп добились прогресса в

исследовании рибосом почти одновременно. В естественных науках и математике такое происходит

постоянно, даже в случае с открытиями, которые кажутся нам особенно великими и глубокими.

Дифференциальное исчисление одновременно изобрели Ньютон и Лейбниц. Другой такой пример –

открытие эволюции под действием естественного отбора, сделанное Дарвином и Уоллесом. Третий

пример – две разные формулировки квантовой механики, предложенные Шрёдингером и Гейзенбергом.

Наука никогда не возникает на пустом месте. Достижения совершаются, когда определенные идеи

витают в воздухе, а степень понимания дисциплины и технологические достижения выходят на тот

уровень, когда эти идеи уже можно разрабатывать. Тогда одному или нескольким людям удается

заметить возможность для следующего прорыва чуть раньше других. В случае с рибосомами разработка

синхротронов, современные рентгенографические детекторы, аномальное рассеяние, мощные

компьютеры и графика, а также дешевые и вместительные жесткие диски – все это обеспечило

важнейший вклад в успех, но ни одно из перечисленных изобретений не делалось именно для

исследования рибосом.

Поэтому я не буду вести героическое повествование о науке. Просто некоторые из нас немного

удачливее. Да, такая холодная аналитическая трактовка не слишком приятна с эмоциональной точки

зрения. Человеку свойственно персонифицировать все, к чему он прикасается. Мы называем в честь

людей теории и теоремы, открытия, лаборатории и даже элементы оборудования. Поэтому, даже если

прорывы неизбежны, нам нравится чувствовать тех, кто сделал первый шаг в неизвестное. А когда кто-

нибудь вроде Ньютона или Эйнштейна оказывается гораздо дальновиднее современников, или Уотсон и

Крик в одно касание открывают важнейшие свойства ДНК, которые ранее узнавались по крупичкам, мы

стремимся обессмертить таких людей.

Оглядываясь назад, я по-прежнему поражаюсь, что моя карьера все-таки сложилась, учитывая, сколько

ложных целей и тупиковых путей у меня было. Начало вышло неброским. Как много раз я мог сорваться

с края и исчезнуть из мира науки – и такой судьбы я избежал, лишь меняя путь или начиная все сначала.

Кроме того, мне просто повезло, что в самые важные моменты мне попадались умные люди именно с

теми наборами навыков, которые мне требовались, люди, готовые присоединиться к моей лаборатории.

На пути к цели в критические моменты мне помогли родные, друзья и коллеги. История рибосом по-

своему драматична, и нам было очень интересно участвовать в ней.

Благодарности

Эта книга никогда бы не состоялась без двух людей: моего агента Джона Брокмана, который загорелся

идеей ее создания с первого же нашего разговора, и Алекса Ганна, много лет мотивировавшего меня ее

написать. Благодарю моих редакторов Ти-Джея Келлехера и Эрика Хенни из издательства *Basic Books*, а

также Сэма Картера из *Oneworld*, решивших рискнуть, зная, что я еще не писал книги. Они вытерпели

мои первые черновики, направляли меня советами.

Благодарю тех, кто потрудился прочесть ранние версии рукописи, высказал ценные замечания, а во

многих случаях подтвердил, что я верно вспомнил ключевые события: это Джульет Картер, Клэр Крейг, Марк Доннелли, Алекс Ганн, Стив Харрисон, Грэм Митчелл, Питер Мур, Кэрол Робинсон, Питер

Розенталь, Сонг Тан и Стив Уайт, а также бывшие сотрудники моей лаборатории: Ребекка Вурхис, Лори

Пассмор, Брайан Уимберли и Эндрю Картер. Я особенно благодарен Дженнифер Дудне, которая не

только вычитала рукопись, но и написала к ней предисловие. Благодарю Пола Марджиотту за помощь с

рисунками 2.1–2.5, 3.1, 3.2, 3.4, 14.2, 14.5, 17.1 и 17.2. Благодарю Ольгу Муршудову за сверку перевода

русского издания.

Бригитта Виттманн-Либольд и Фолькер Эрдманн помогли мне правильно

описать первые работы по

кристаллизации, проводившиеся в Берлине. Джоэл Сассман, Хокон Хоп и Лее-мор Джошуа-Тор

рассказали о зарождении криокристаллографии в Институте Вейцмана. Мария Гарбер подробно

рассказала мне о первых работах по кристаллизации в Пуцино. Многие другие люди, описанные на

страницах книги, прояснили или подтвердили для меня различные факты. Я благодарен им всем.

Наука – это во многом совместный труд, и мой вклад в историю, описанную в этой книге, не состоялся

бы без помощи множества талантливых и целеустремленных молодых ученых, работавших в моей

лаборатории. Кроме того, со мной сотрудничали и многие другие аспиранты и постдоки, не названные в

этой истории, но сыгравшие не менее важные роли в моей жизни и карьере.

Наконец, что наиболее важно, я благодарен моей жене Вере Розенберри, которая на протяжении

нескольких десятилетий была для меня прекрасной спутницей и другом. Научные взлеты и падения

были бы куда тяжелее без той гармонии, которой она наполнила мою жизнь. Много раз она, полная

оптимизма, срывалась с места, чтобы переехать вместе со мной, – мы исколесили все США, а затем

остались в Англии.

Примечания и рекомендуемая литература

В книге я называл по имени тех, с кем хорошо знаком. В других случаях пользовался фамилиями.

Исключения делал в случаях, когда впервые представлял своих героев либо повторно вводил их в

повествование после долгого перерыва. В основном я отклонялся от этого принципа в главах 3 и 4, где

немногие люди, которых я хорошо знаю, были бы окружены целым морем фамилий.

Книга написана в жанре мемуаров. Это мои личные воспоминания о том, какой вклад мне довелось

сделать в определение структуры рибосомы. Многие аспекты этой истории связаны с гонкой – кто

первым расшифрует атомную структуру. Но каждый, кто участвует в гонке, видит ее по-своему. Поэтому

книга рассказывает не о гонке за открытием структуры рибосомы, а о *моей личной* гонке. Здесь

изложены мои впечатления и воспоминания о том, как развивалась история с рибосомой, пока я был

одним из ее главных героев. Книга не задумывалась как раскрытие данной научной темы и тем более

как академический трактат. Известно, как часто нас подводит память, поэтому я опирался не только на

нее, но и на обширную электронную переписку, архив которой сохранился у меня с начала 1990-х. Во

многих эпизодах описаны публичные события, подробности которых я в большинстве случаев уточнял у

участников тех мероприятий, особенно если прямо ссылался на их

высказывания. Ниже приведено

несколько замечаний о деталях моей истории, которые я получил от собеседников. Кроме того, здесь

перечислены некоторые ключевые статьи и книги, которые я рекомендую дополнительно прочесть.

ГЛАВА 2

Одно из наиболее доходчивых, но при этом подробных описаний того, как в ДНК хранится информация, нужная для кодирования белков, приводится в книге *Life's Greatest Secret: The Race to Crack the Genetic Code* Мэттью Кобба.

Комментарии Сиднея Бреннера о рибосоме цитируются по его работе 1988 года *The Nematode *Caenorhabditis elegans** и статье Ф. Крика и С. Бреннера 1971 года *Report to the Medical Research Council: On the Work of the Division of Molecular Genetics, now the Division of Cell Biology, from 1961–1971*.

Статья в журнале *Scientific American* 1976 года, побудившая меня написать Дону Энглману, называлась

Neutron-scattering Studies of the Ribosome.

ГЛАВА 3

Захватывающая история об открытии молекул в XVIII и XIX веках изложена в книге Джона Букингема

Chasing the Molecule.

Лоуренс Брэгг сам написал отличную научно-популярную статью о кристаллографии *X-ray Crystallography* (*Scientific American*, 1968).

Оскорбительное письмо Генри Армстронга было опубликовано в выпуске журнала *Nature* в 1927 году.

Воспоминания Дж. Д. Бернала и Дороти Ходжкин взяты из двух отличных биографий: Эндрю Брауна (*J.*

D. Bernal: The Sage of Science (2005)) и Джорджины Ферри (*Dorothy Hodgkin: A Life* (1998)).

Две очень понятные статьи о том, как преодолевалась проблема с фазами в белковой кристаллографии: Макс Перуц *The Hemoglobin Molecule* (*Scientific American*, 1964) и <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/perspectives/>.

[nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/perspectives/](https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/perspectives/).

ГЛАВА 4

Проблему кристаллизации мембранных белков решил Хартмут Михель, которому удалось растворить их

при помощи специальных составов, а затем кристаллизовать. В 1988 году он был удостоен Нобелевской

премии совместно с Хансом Дайзенхофером и Робертом Хубером за расшифровку структуры первого

мембранного белка.

Найджел Анвин лично рассказал мне о своих ранних работах. Также именно он сообщил мне о визите

Байерса в LMB.

Мой рассказ о том, как зачиналось исследование рибосом в Берлине, приведенный в этой главе, составлен по электронной переписке с Бригиттой Виттман-Либольд и Фолькером Эрдманом. Кроме

того, я подробно поговорил на эту тему с Эрдманном и законспектировал его слова, надеюсь, что точно.

Наконец, несколько лет назад я также поговорил об этом с Кнудом Нирхаусом, ведущим химиком-

рибосомщиком из Института Виттмана; Нирхаус умер два года назад.

Эпизод с Парадисом известен мне в изложении Уэйна Хендриксона и

других, приведенном в письме

True identity of a diffraction pattern attributed to valyl tRNA (*Nature*, 1983).
Ответ Парадуса был

опубликован далее, и этот эпизод подробно рассматривался; в частности, там упоминается о его отъезде

из Кингс-Колледжа и о прибытии в Свободный Университет Берлина.
Недавно Уэйн Хендриксон

написал мне электронное сообщение, в котором полностью подтвердил свой анализ.

Боб Флеттерик по электронной почте рассказал мне, как почти отправился в Виттмановский институт

работать над рибосомами; позже он узнал лично от Ады Йонат, что его гумбольдтская стипендия была

передана ей.

Некоторые факты о ранних годах Ады Йонат приведены в ее автобиографическом эссе по адресу [https://](https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2009/yonath/biographical/)

www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2009/yonath/biographical/.

История о советских работах по кристаллизации рибосомы известна мне от Марии Гарбер, изложившей

ее в нескольких электронных письмах. Дополнительную информацию мне сообщили Марат Юсупов и

Александр Спирин.

ГЛАВА 6

Подробности о ранних годах Гарри Ноллера можно прочитать в его очень доступном и увлекательном

автобиографическом эссе *By Ribosome Possessed* (*Journal of Biological*

Chemistry, 2013). Этот материал

также доступен в интернете по адресу
<http://www.jbc.org/content/288/34/24872.short>.

ГЛАВА 7

Рассказ о зарождении криокристаллографии, приведенный в этой главе, написан по обширной

электронной переписке с Хоконом Хопом и Джоэлом Сассманом. Последние данные также

подтверждены Леемором Джошуа-Тором.

ГЛАВА 8

В статье, написанной для симпозиума в Виктории группой Ады (*A Milestone in Ribosomal Crystallography: The Construction of Preliminary Electron Density Maps at Intermediate Resolution* (*Biochemistry and Cell Biology*, 1995) было сказано, что кристаллы 30S обладают симметрией $P4_2(1)2$, а не $P4(1)2(1)2$, как на

самом деле; позже второй вариант был подтвержден и моей группой, и группой Ады. Отличие таково: в первом случае четыре молекулы словно разложены по углам квадратного стола, а во втором – на

винтовой лестнице.

Что касается субъединицы 50S: в прорывной статье *A 9 Å Resolution X-ray Crystallographic Map of the Large Ribosomal Subunit* (*Cell*, 1998) йельская группа утверждала: «Напротив, рисунок, полученный на

всех наших рентгенографических картах, не походил на опубликованную ранее рентгеновскую карту

плотности большой рибосомной субъединицы *H. marismortui*, номинально имевшую разрешение 7

ангстрем. Кроме того, описанное здесь расположение субъединиц в

единичном кристалле также не

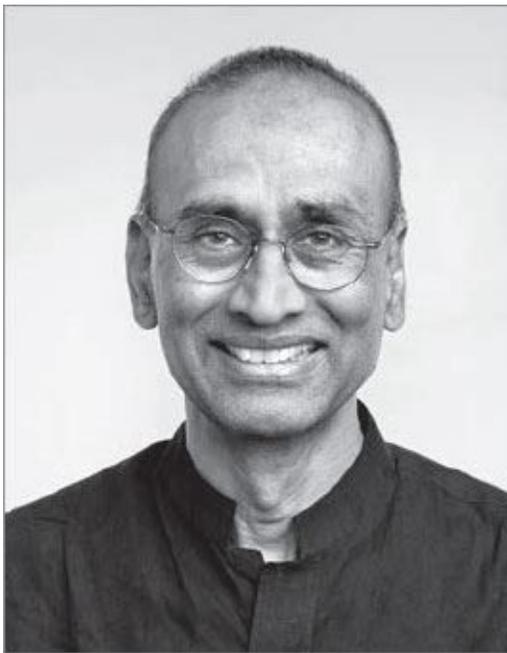
соответствует тому, которое выводится в вышеуказанном исследовании по карте, составленной методом

Ванга (Schluenzen et.al., 1995)».

ГЛАВА 15

Мнение Крика о том, что Нобелевская премия – это лотерея, хорошо сформулировано в этом

видеоинтервью: [https:// www.webofstories.com/play/francis.crick/75](https://www.webofstories.com/play/francis.crick/75).



ГЛАВА 21

Питер Коллинз сказал мне, что важность стиха 13:12 из Евангелия от Матфея в контексте научного

признания настолько широко известна, что Р. К. Мертон даже посвятил этому целую статью: *The Matthew Effect in Science: The Reward and Communication Systems of Science Are Considered* (*Science*, 1968).

Об авторе

Венки Рамакришнан – лауреат Нобелевской премии по химии (2009) за вклад в расшифровку

структуры рибосомы. В настоящее время работает старшим научным сотрудником в LBM. В 2015 году

был избран на пятилетний срок президентом Королевского научного общества.

Примечания

1

Ридли М. Геном: наука, раскрывшая тайну бессмертного гена человека: автобиография вида в 23 главах /

Пер. с англ. О. Ревы. – М.: 2017.

2

Уотсон Д. Д. Двойная спираль: воспоминания об открытии структуры ДНК / Пер. с англ. М. Брухнова, А. Иорданского. – 2-е изд. – М.; Ижевск: РХД, 2001.

3

Мукерджи С. Царь всех болезней: биография рака / Пер. с англ. М. Виноградовой. – М.: АСТ, 2013.

4

Фейнман Р. Ф. Характер физических законов: лекции / Пер. с англ. Э. Наппельбаума, В. Гольшева. – М.: АСТ, 2019.

5

Должность для молодого кандидата наук в период от года до пяти лет после защиты. – *Примеч. науч.*

ред.

6

Рибоза – это моносахарид, который может существовать в линейной и циклической формах. В РНК она

представляет собой пятичленное «кольцо», с которым связано то или иное азотистое основание. Эта

конструкция называется нуклеотидом. Нуклеотиды соединены между собой при помощи фосфатных

групп в цепочку – РНК. В рибозе ДНК нет одной из гидроксильных (ОН) групп, отсюда берется

«дезокси», т. е. «без кислорода» от английского oxugen. – *Примеч. науч. ред.*

7

Гриббин Д., Гриббин М. Ричард Фейнман. Жизнь в науке / Пер. с англ. Н. Зубченко. – М.; Ижевск: Ин-т

компьют. исслед. 2002.

8

Armstrong, 1927.

9

Ibid.

10

Hendrickson, 1983.

11

Pennisi, 1999.

12

Крик Ф. Безумный поиск: личный взгляд на научное открытие / Пер. с англ. Л. Газизуллиной. – М.; Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2004.

13

Crick; 1968.

14

Moog; 1988.

15

Crick; 1968.

16

Cell. Volume 93, Issue 7, 26 June 1998, p. 1105–1115.

Document Outline

- [Венки Рамакришнан](#)
- [Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии](#)
 - [New Science –](#)
 - [Аннотация](#)
- [Венки Рамакришнан](#)
- [Генетический детектив. От исследования рибосомы к Нобелевской премии](#)
 - [Отзывы](#)
 - [Предисловие к русскому изданию](#)
 - [Предисловие](#)
 - [Пролог](#)
 - [Глава 1](#)
 - [Новые планы в Америке](#)
 - [Глава 2](#)
 - [Знакомьтесь: рибосома](#)
- [Глава 3 Увидеть невидимое](#)
- [Глава 4 Первые кристаллы](#)
- [Глава 5 Мекка кристаллографии](#)
- [Глава 6 Возникновение из первозданной дымки](#)
- [Глава 7 Рубеж преодолен](#)
- [Глава 8 Старт гонки](#)
- [Глава 9 Юта. Начало](#)
- [Глава 10 Возвращение в Мекку](#)
- [Глава 11 Выход из тени](#)
- [Глава 12 Вскочить в последний вагон](#)
- [Глава 13 Последний штурм](#)
- [Глава 14 Новый континент на горизонте](#)
- [Глава 15 Политика признания](#)
- [Глава 16 Рибосомное ралли](#)
- [Глава 17 Фильм, фильм, фильм](#)
- [Глава 18 Октябрьский звонок](#)
- [Глава 19 Неделя в Стокгольме](#)
- [Глава 20 Наука продолжается](#)

- [Эпилог](#)
- [Благодарности](#)
- [Примечания и рекомендуемая литература](#)
 - [ГЛАВА 2](#)
 - [ГЛАВА 3](#)
 - [ГЛАВА 4](#)
 - [ГЛАВА 6](#)
 - [ГЛАВА 7](#)
 - [ГЛАВА 8](#)
 - [ГЛАВА 15](#)
 - [ГЛАВА 21](#)
- [Об авторе](#)
- [Примечания](#)
 - [1](#)
 - [2](#)
 - [3](#)
 - [4](#)
 - [5](#)
 - [6](#)
 - [7](#)
 - [8](#)
 - [9](#)
 - [10](#)
 - [11](#)
 - [12](#)
 - [13](#)
 - [14](#)
 - [15](#)
 - [16](#)