

Зміст

<i>Пролог. Хвиля</i>	11
Частина перша	
ІНСТРУМЕНТ	
<i>Розділ 1. Пошук ліків</i>	23
<i>Розділ 2. Новий захист</i>	55
<i>Розділ 3. Зламати код</i>	81
<i>Розділ 4. Командування та контроль</i>	107
Частина друга	
ЗАВДАННЯ	
<i>Розділ 5. Звіринець CRISPR</i>	139
<i>Розділ 6. Зцілити хворих</i>	178
<i>Розділ 7. Розплата</i>	208
<i>Розділ 8. Що попереду</i>	238
<i>Епілог. Початок</i>	268
<i>Подяки</i>	274
<i>Примітки</i>	277

Хвиля

У тому сні я стою на пляжі. По обидва боки від мене довга смуга сірувато-білого піску окреслює вздовж води велику затоку. Розумію, що це узбережжя острова Гаваї — саме тут я виросла. Це край бухти Хіло, де колись я проводила вихідні з друзями, спостерігаючи за перегонами на каное, шукаючи мушлі та скляні кульки з японських рибальських суден, які іноді прибивало до берега.

Але сьогодні тут не видно ані друзів, ані каное чи рибальських човнів. Пляж безлюдний, пісок незайманий, і вода неприродно спокійна. За хвилерізом на поверхні океану м'яко виблискує світло, немовби для того, щоб пом'якшити страх, який я ношу в собі ще з дівочтва — жах, який переслідує кожного, незалежно від віку, хто мешкає неподалік від бухти Хіло. Моему поколінню не випало пережити цунамі, але всі бачили світлини. Ми знали, що наше місто розташоване в зоні затоплення.

Я помітила її звіддала якраз вчасно. Хвиля.

Спочатку крихітна, але вже за секунду зростає, здіймаючись переді мною страхітливою стіною, а її пінисті гребені затьмарюють небо. За нею є й інші хвилі, усі котяться до узбережжя.

Я заціпеніла від страху, але з наближенням цунамі жах поступається рішучості. Я помічаю позаду себе маленьку дерев'яну халупку. Там мешкав мій приятель Пуа й попереду хижки розкидана купа дощок для серфінгу. Я хапаю одну й плюхкаюсь у воду, починаю гребти в бік затоки, оминаю хвилеріз і прямую простісінько до хвиль, що насуваються. Ще до того, як накопилася перша з них,

мені вдається пірнути крізь неї, а випірнувши з іншого боку, осідлати ще одну. Потім милуюся краєвидом. Неймовірно видовище: Мауна-Кеа, а за ним Мауна-Лоа здіймаються над бухтою аж до неба, немовби захищаючи її.

Прокидаюся у своїй спальні в Берклі, штат Каліфорнія, за тисячі кілометрів від домівки, у якій минуло дитинство.

Нині липень 2015-го, і я переживаю найбільш захопливий і приголомшливий рік свого життя. Подібні сни я бачила постійно, але тепер стало легше збагнути їхнє глибинне значення. Пляж — це міраж, а от хвилі й суміш емоцій, викликана ними, — страх, надія та благоговіння — аж надто реальні.

Моє ім'я — Дженніфер Дудна. Я біохімік і більшу частину своєї кар'єри провела в лабораторії, досліджуючи теми, про які люди, ніяк не дотичні до моєї сфери діяльності, ніколи й не чули. Однак за останні десять років я стала частиною передової галузі біологічних наук, людиною, чий успіх більше не міг уміститися в чотирьох стінах якогось академічного дослідницького центру. Нас із колегами захопила непереборна сила, зовсім не схожа на цунамі з мого сну, от тільки саме я дала поштовх її виникненню.

До літа 2015-го біотехнологія, яку я допомогла створити лише декілька років тому, набрала таких обертів, що я й уявити собі не могла. І її наслідки були приголомшливими не лише для біологів, а й для всього живого на Землі.

Ця книжка — історія про неї, і про мене також. А ще про вас, бо вже невдовзі відлуння цієї технології сягне й вашого порога.

Люди тисячоліттями видозмінювали фізичний світ, але наслідки ніколи не були такими разючими, як нині. Індустріалізація спричинила кліматичні зміни, які загрожують екосистемам по всій планеті. Цей та інші види людської діяльності пришвидшили різкий стрибок у вимиранні видів, що вплинуло на різноманітні популяції істот, із якими ми ділимо цю землю. Подібні зміни наштовхнули геологів на думку перейменувати цю еру на антропоцен — епоху людей.

У біологічному світі теж відбуваються ґрунтовні зміни, зумовлені діяльністю людини. Упродовж мільярдів років життя розвивалося згідно з Дарвіновою теорією еволюції: організми вдоскона-

Пошук ліків

Нещодавно я почула неймовірну історію, яка підсумовує можливості й перспективи редагування генома.

У 2013 році науковці Національного інституту охорони здоров'я США (NIH)¹ зіткнулися з медичною загадкою. Вони вивчали рідкісне генетичне захворювання, відоме як синдром WHIM², і натрапили на пацієнтку, чий стан просто не змогли пояснити. Цю хворобу їй діагностували ще на початку життя, однак, коли науковці зустрілися з жінкою, складалося враження, що недуга дивовижним чином зникла з її організму.

Синдром WHIM, який уразив кілька десятків людей по всьому світу, — це болісне, потенційно смертоносне захворювання, пов'язане з імунodefіцитом, що ускладнює життя тим бідолахам, яким «пощастило» на нього занедужати. Його причина криється в крихітній мутації — єдиній неправильній літері з-поміж майже шести мільярдів літер нашої ДНК загалом, що рівноцінно зміні приблизно десятка атомів. Через цю мізерну зміну жертви WHIM дуже вразливі до зараження вірусом папіломи людини (ВПЛ), що викликає неконтрольовану появу бородавок, які вкривають шкіру пацієнта й зрештою можуть перерости в рак.

Свідченням рідкості хвороби може бути й те, що пацієнтка, якій уперше діагностували синдром WHIM ще в 1960-х, і жінка, з якою через стільки років познайомилися дослідники NIH, виявилися однією людиною.

У науковій літературі ця жінка відома просто як WHIM-09, але я називатиму її Кім. Хвороба вразила Кім ще від народження, і впро-

довж життя її безліч разів шпиталізували через серйозні інфекції, що виникали внаслідок цієї недуги.

У 2013-му Кім, а тоді їй було вже п'ятдесят вісім років, познайомилася з персоналом NIN, а також представила двох своїх доньок віком десь трохи за двадцять. У молодших жінок простежувалися класичні симптоми хвороби, але науковців здивувало відкриття, що з самою Кім, схоже, усе було гаразд. Вона заявила, що симптоми не турбували її більше двадцяти років. Приголомшливо, але без жодного медичного втручання Кім вилікувалася.

Щоб зрозуміти, як Кім удалося самотужки здолати небезпечну для життя хворобу, науковці здійснили експерименти й знайшли кілька ефективних підказок. Мутований ген, відповідальний за стан Кім, досі був у клітинах, узятих із її щоки та шкіри, однак із якоїсь незрозумілої причини в клітинах крові його не виявили. Детальніше проаналізувавши ДНК, узятую з клітин крові Кім, науковці знайшли дещо химерніше: серед тридцяти п'яти мільйонів літер ДНК бракувало однієї копії хромосоми 2 — ділянки, яка містила весь мутований ген під назвою *CXCR4*. (Назви генів записуються курсивом, а білки, які вони кодують, — звичайним шрифтом. Наприклад, ген *HTT* кодує білок під назвою гантінгтін. Мутація гена *HTT* спричиняє хворобу Гантінгтона). Приблизно двісті мільйонів літер ДНК, що лишилися в хромосомі 2, були переплутані так, немовби нею пронісся торнадо й лишив усі її компоненти в цілковитому безладі.

Ці перші знахідки викликали купу нових запитань. Як ДНК у клітинах крові Кім стала такою неправильною, якщо в решті тіла жінки все було нормально (за винятком мутації *CXCR4*)? Ба більше: зважаючи на те, що хромосома, у якій ховався ген *CXCR4*, була страшенно пошкоджена й тепер їй бракувало 164 генів, як же клітинам крові вдалося не лише вижити, а й нормально функціонувати? Людський геном — повний набір усієї генетичної інформації в наших клітинах — містить тисячі генів, необхідних для життєво важливих функцій, як-от реплікація ДНК і поділ клітин. Через це той факт, що так багато генів могли просто зникнути без будь-яких згубних наслідків, видавався майже неймовірним.

Зробивши низку аналізів, науковці NIN повільно збирали докупи фрагменти пояснення чудесного одужання Кім. Вони дійшли

Новий захист

У 2014-му двадцяті річницю нашої дослідної лабораторії, що дивним чином збіглася з моїм п'ятдесятиріччям, я вирішила відсвяткувати, організувавши виїзд колег на свою батьківщину — Гаваї. Майже всім присутнім було вже за тридцять (студенти, аспіранти, постдоки, співробітники лабораторії та інші важливі особи, зокрема й мій син Ендрю). Ми винайняли три будинки неподалік від містечка Кона на західному узбережжі «Великого острова», лише в п'ятнадцяти хвилинах від пляжу та в кількох годинах їзди від Хіло, де я виросла. За ці дні ми встигли влаштувати пікнік, прогулятися Національним парком «Гавайські вулкани», виїхати до найближчих пляжів і ринків, а також пірнути з аквалангом серед недоторканих рифів, що оточують острів. А один чудовий вечір присвятили тому, щоб насолодитися приголомшливим видовищем містичного червоного сяйва, яке виникало завдяки природним потокам лави в кратері Халемаумау, і кілька ночей спілкувалися за піцою й пивом в орендованих будинках, дозволяючи собі розслабитися й спонтанно влаштовуючи танці чи караоке.

Звісно, як і на будь-якому науковому зібранні, ми також виділили час і для презентації. За чотири дні ми провели стільки ж міні-симпозіумів, на яких кожний учасник виголошував п'ятнадцятихвилинну промову на самостійно обрану тему, починаючи від історії самої лабораторії й завершуючи тонкощами структури РНК.

На четвертий день Росс Вілсон, постдок, який опікувався організацією значної частини матеріально-технічного забезпечення

виїзду, підвівся, щоб виголосити останню промову. Принаймні мені здавалося, що то буде спіч. Натомість Росс здивував усіх коротким фільмом зі змонтованих до купи уривків відео зі мною, узятих зі старих VHS-касєт, які — про що я й гадки не мала — назбиралися за всі ці роки, ставши вже навіть якоюсь традицією.

Гості рівною мірою й аплодували, і кепкували з мене, коли на екрані один за одним з'являлися ті фрагменти: відео з промови, яку я виголосила на церемонії нагородження Національного наукового фонду в 1999 році, кадр, де тримаю лічильник Гейгера в журналі *Vogue* у 2000-му, та уривок із документального фільму, який Фредерік Вайзман знімав у моїй лабораторії, що нині переїхала з Єльського до Каліфорнійського університету в Берклі.

Серед цих нарізок були й фрагменти двох телевізійних випусків новин, у яких мене показували, причому обидва висвітлювали перше вагоме відкриття, що вийшло з моєї лабораторії в Єльському університеті в 1996 році. Я пам'ятала про їхнє існування, але подробиць пригадати не могла. Раптова увага до моєї лабораторії була водночас і захопливою, і дещо бентежною, особливо для молодшої дослідниці, яка більшість часу проводила відірваною від світу біля лабораторного столу.

З-поміж усіх фрагментів відео Росса були й ті, що викликали найгучніші вигуки присутніх. Ці уривки видавалися такими старими: керівниця лабораторії, якій ще не було й тридцяти, старомодний тон диктора й шумні, нині вже застарілі комп'ютери, що на той час були найновішим обладнанням.

Розсміявшись і собі, думками я повернулася до тих ранніх років своєї роботи в Єльському університеті й пригадала всі сподівання й страхи, із якими зіткнулася, коли взялася за нову ризиковану галузь досліджень — проект, що, як застерігали мене чимало науковців, ніколи не матиме успіху.

Спостерігаючи за тим, як у молодшої мене беруть інтерв'ю для цих сюжетів новин, я знов пережила інтенсивне радісне збудження й водночас відчуття значної втрати, що забарвили ці роки. Зафільмовані коментарі також виявилися несподівано пророчими стосовно того, що сталося значно пізніше, коли моє дослідження почало розвиватися в нових напрямках.

Зламати код

Пам'ятаю, як уперше зайшла до професійної дослідної лабораторії — звуки, запахи й відчуття нових можливостей, повільного розгадування таємниць природи. То був 1982 рік, і, закінчивши перший курс коледжу, я повернулася додому на Гаваї. Мій батько, професор англійської мови в Гавайському університеті, домовився, щоб я провела декілька тижнів у лабораторії його колеги, професора біології Дона Геммеса. Разом із двома іншими студентами я мала досліджувати, як грибок *Phytophthora palmivora* вражає папаю. Цей грибок створював чимало проблем для виробників фруктів, але для нас він виявився надзвичайно цікавим об'єктом для вивчення. Його можна було легко та швидко виростити в лабораторії, а також зафіксувати на різних етапах розвитку, завдяки чому ми мали змогу відстежувати хімічні зміни, що відбувалися під час його росту. Того літа я дізналася, як заливати зразки грибків смолою й нарізати тонкі пластинки, щоб дослідити їх за допомогою електронного мікроскопа. І хоча я працювала над проектом недовго, у процесі роботи нам удалося з'ясувати про цей грибок дещо важливе: вирішальну роль у його розвитку відігравали іони кальцію, адже саме вони сигналізували грибковим клітинам про необхідність рости, реагуючи на поживні речовини. Я вперше пережила захват наукового відкриття — відчуття, про яке так багато читала, — і відтоді спрагло хотіла цього знову.

Спокійна й тиха зосередженість, притаманна невеличкій дослідницькій команді Дона Геммеса, зачаровувала мене, але з роками я збагнула, що стала частиною значно більшої спільноти

науковців, де кожен по-своєму прагнув пізнати природні істини. Здавалося, що з усяким крихітним кроком уперед ми віднаходили ще один шматочок величезної головоломки, у якій робота кожного з нас спиралася на працю інших, доповнюючи загальну картину.

Проект CRISPR став утіленням цього: декілька дослідників по всьому світу ткали полотно того, що зрештою стало величезним гобеленом галузі CRISPR, з усіма її застосуваннями й наслідками. Наша маленька команда, як і чимало інших, прагнула більше дізнатися про CRISPR, і цими пориваннями керувало те ж таки відчуття співпраці, спільного захоплення й допитливості, яке ще на початку приваблювало мене у світі наукових досліджень.

На ранньому етапі досліджень нас із Блейком до дій спонукала праця колег із Danisco, Північно-Західного та Вагенінгенського університетів і водночас неабияк спантеличував той факт, що чимало фундаментальних питань, пов'язаних із CRISPR, так і лишалися без відповіді. Хоча біологи й розібралися з тим, що CRISPR надавали бактеріям і археям адаптивний імунітет проти фагів і що послідовності фагової ДНК, які збігалися з РНК CRISPR, якимось чином ставали ціллю для руйнування, але насправді ніхто не знав, як саме все це працювало. Ми хотіли дізнатися, у який спосіб різні молекули, з яких складалася така система, діяли разом, щоб знищити вірусну ДНК, і що саме відбувалося під час фаз упізнання й знищення в межах імунної відповіді.

Та варто було детальніше зосередитися на цих запитаннях, як одразу ж виникали труднощі. Нам потрібно було з'ясувати, як бактерії могли викрадати короткі сегменти ДНК із генома фагів під час зараження й точно вбудовувати їх у вже наявні ланцюжки CRISPR, щоб захисна система клітини мала змогу впізнати і зв'язати генетичний матеріал вірусу.

А ще ми мали визначити, як молекули РНК CRISPR виникали всередині клітини, а потім із довгих ланцюгів перетворювалися на значно коротші ділянки, у кожній із яких містилася послідовність, що збігалася з якимось окремим вірусом. І, мабуть, найважливіше, ми мусили з'ясувати, як шматочки РНК могли утворювати пару з комплементарною ділянкою фагової ДНК і спричиняти її

Командування та контроль

Приблизно через рік після того, як нашу статтю опублікували в Science, мене занесло аж до Кембриджа, штат Массачусетс, на першу зустріч, яка започаткувала низку подорожей по всій країні впродовж цілого місяця з метою обговорити це відкриття.

То був початок червня 2013 року, і я поїхала до Гарвардського університету, щоб зустрітися з науковцем факультету стовбурових клітин і регенеративної біології. Кабінет професора Кірана Мусунуру розташовувався в корпусі імені Шермана Фейрчайлда, куди я ще аспіранткою в 1980-х ходила на лекції з біохімії. За тридцять років зовні будівля майже не змінилася. А от усередині її повністю оновили. Зникли старомодні лекційні зали й застарілі біохімічні лабораторії, а на їхньому місці з'явилося біле, просторе, гарно освітлене приміщення із сучасним обладнанням. У день мого приїзду цей простір переповнювали десятки дослідників, які об'єднали зусилля, щоб розгадати найглибші таємниці розвитку клітин і тканин.

У певному сенсі, перетворення корпусу Ферчайлда — особливо зміщення фокусу з основ біохімії до прикладної біології — відбивало концептуальні зміни в моєму інтелекті й роботі. Минулий рік видався шаленим. Дослідники з усього світу — значно більше, ніж могла вмістити одна лабораторія — стрімко почали використовувати наші відкриття, пов'язані з біохімічними властивостями CRISPR-Cas9. Вони вже застосували це нове знання, щоб працювати з ДНК безлічі організмів, а також генетичним матеріалом у клі-