

# **ИСТОРИЯ ОСВОЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО МИКРОМИРА**

**Борисов Всеволод Васильевич**

---

Москва, Россия  
vsvasbor@yandex.ru

DOI: 10.19181/sntp.2020.2.1.7

## АННОТАЦИЯ

Историю современной биологии есть основания начинать с проникновения исследователей в биологический микромир: мир микроорганизмов, клеток и субклеточных структур. Одной из центральных стала проблема биологической (генетической) наследственности. В середине XIX века была выдвинута идея существования в живых организмах наследственных факторов, позднее названных генами, но долгое время была неизвестна их природа. Важным этапом стала разработка хромосомной теории наследственности, связанная с находящимися в клеточных ядрах субклеточными структурами, – хромосомами. Далее кандидатом на «вещество наследственности» стал находящийся в хромосомах полимер, получивший химическое наименование «дезоксирибонуклеиновая кислота» (ДНК). Но никакой фантазии не хватало, чтобы усмотреть какую-либо связь ДНК с фенотипическими признаками живых организмов. В 1953 году Джеймсу Уотсону и Фрэнсису Крику при построении молекулярной модели ДНК удалось выявить механизм копирования нерегулярной последовательности содержащихся в ДНК четырёх гетероциклических оснований, присутствующих по одному в каждом мономере ДНК. Был сделан вывод, что эти последовательности и содержат в себе генетическую информацию. Однако решающую роль сыграл не механизм копирования, а идея кодирования – революционная идея, выдвинутая вскоре, в 1954 году, физиком Георгием Гамовым. Согласно этой идее, в ДНК записан генетический текст, и в живых клетках имеется механизм, переводящий (перекодирующий) последовательности триплетов мономеров ДНК («букв» генетического текста) в аминокислотные последовательности молекул разнообразных белков – основных функциональных молекул живой природы. Эти тексты в настоящее время позволили исследователям выйти на новый уровень познания живой природы.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

биологический микромир; клеточная теория; наследственность; хромосомы; гены; ДНК; генетический код.

## ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

*Борисов В. В.* История освоения биологического микромира // Управление наукой: теория и практика. 2020. Т. 2. № 1. С. 152–178.

DOI: 10.19181/sntp.2020.2.1.7

Поначалу человечество поддерживало себя более всего тем, что мы сегодня называем хозяйственной деятельностью, цели которой были вполне очевидны. Не менее очевидны были и природные явления: смена дня и ночи, чередование времён года и т. д. Среди сравнительно ранних достижений науки можно назвать представления о шарообразной форме Земли. Последующее признание суточного вращения Земли вокруг своей оси и оборота Земли в течение года вокруг Солнца далось уже в нелёгкой борьбе с представителями церкви. Всё это можно отнести к познанию реальности и ориентации в этой реальности, при отсутствии малейших возможностей вмешаться в неё.

Иначе сложилось дело с развитием основ промышленного производства: металлургии, электротехники и т. д. Здесь важную роль сыграло проникновение в микромир: мир молекул, атомов, электронов, атомных ядер и элементарных частиц, где перед человеком предстало большое количество причинно-следственных связей, которым удалось найти необычайно широкое практическое применение.

Биология длительное время оставалась описательной наукой – «наукой о растениях и животных», состоявшей из двух важных разделов – ботаники и зоологии, дополняемых структурно-анатомическими и физиологическими наблюдениями.

Положение кардинально изменилось благодаря проникновению человека в биологический микромир.

## ОТКРЫТИЕ А. ЛЕВЕНГУКА

Первый важнейший шаг на этом пути был сделан во второй половине XVII века благодаря открытию, автором которого стал Антони ван Левенгук (1632–1723). Он был обычным голландским обывателем из Делфта, небольшого городка на юго-западе Голландии, расположенного примерно в 20 км к востоку от Гааги.

Основным увлечением А. Левенгука была шлифовка линз. В тогдaшней Голландии это было довольно распространённым занятием. Шлифовкой линз для заработка занимался, например, известный философ Барух Спиноза (1632–1677), живший примерно в то же время в Голландии.

А. Левенгук весьма искусно смастерил однолинзовый микроскоп – по тому времени один из лучших. Он с увлечением рассматривал в свой микроскоп любые мелкие объекты, которые попадали ему под руку, обращая внимание большей частью на детали, которые не видны невооружённым глазом. Он с гордостью показывал свой микроскоп соседям, и те иногда даже приводили к нему своих гостей.

Как-то один из гостей заметил А. Левенгуку, что его наблюдения будут, несомненно, интересны членам Лондонского королевского общества,

и даже сам потом написал в Лондон, посоветовав английским учёным связаться с голландским исследователем. Завязалась переписка, А. Левенгук регулярно посылал в Лондон письма, в которых подробно описывал всё, что ему удавалось видеть в свой микроскоп. В Лондоне эти письма с интересом читали – со временем накопился целый архив.

Однажды А. Левенгук совершил странный поступок, который вряд ли пришёл бы кому-то в голову. Он решил посмотреть, как выглядит под микроскопом капелька дождевой воды. Но ведь каждый знает, что капелька воды – прозрачная, и, если в неё не попадет какая-нибудь соринка, которая будет и так видна, кроме воды в ней ничего не увидишь. Видимо, исследователю захотелось полюбоваться видом капельки при том увеличении, которое давал его микроскоп.

Возле дома в какой-то ёмкости скопилась вполне чистая дождевая вода – оттуда А. Левенгук и взял маленькую капельку. Поместил её под микроскоп и неожиданно увидел в ней множество снующих в разные стороны микроскопических – как он их назвал – «зверушек». После всевозможных проверок он убедился, что «зверушки» не падают с неба, а появляются в свежей дождевой воде только на четвёртый день.

Конечно же, А. Левенгук не замедлил написать обо всём этом в Лондон. И вскоре получил ответ, в котором англичане, со свойственной им сдержанностью, написали, что наука – вещь серьёзная, и шутки в ней неуместны. Голландский исследователь понял, что ему не поверили (да он и сам бы на их месте не поверил). Он послал следующее, более длинное письмо, в котором рассуждал, как можно было бы оценить размеры наблюдаемых «зверушек».

Это уже вызвало у англичан сомнения: а вдруг А. Левенгук и в самом деле всё это видит? И тогда они обратились к своему коллеге, члену Королевского общества, Роберту Гуку (1635–1703), чтобы он посмотрел в свой микроскоп – может быть, он увидит то же самое, что описывает в письме А. Левенгук. У Р. Гука, действительно, был микроскоп, который он использовал для исследования различных материалов. Он даже издал брошюрку под названием «Микрография».

Р. Гук попросту принёс свой микроскоп на следующее заседание Лондонского королевского общества, и все присутствующие убедились, что А. Левенгук прав, и сразу же признали, что он совершил великое открытие. Это произошло в ноябре 1677 года. Через некоторое время первооткрыватель был избран членом Лондонского королевского общества.

Впоследствии А. Левенгук находил представителей микрофауны и микрофлоры во множестве других источников, что позволило ему с полным основанием заявить, что он открыл новый мир. Возможно, в этом было некоторое преувеличение. Действительно, что он знал о своих «зверушках»? Лишь то, что они очень маленькие и способны двигаться. Поэтому можно понять всемирно известного шведского учёного Карла Линнея (1707–1778), который в первой половине XVIII века, составляя свою систематику животных и растений (кстати, находясь в то время в той же Голландии), отказался включать в неё микроорганизмы А. Левенгука, ссылаясь на то, что о них ещё мало что известно. Но о самом открытии он всё же уже знал!

Открытие А. Левенгука необычайно важно тем, что он своими наблюдениями сделал первый шаг в биологический микромир. О совершённом открытии хорошо рассказал американский микробиолог Поль де Крюи (1890–1971) в своей замечательной книге «Охотники за микробами» (*“Microbe Hunters”*, 1926) [1].

Остаётся добавить лишь два коротких замечания.

Поскольку Р. Гук так легко и быстро увидел в свой микроскоп то же, что видел у себя в Делфте А. Левенгук, он мог бы и сам, возможно, даже ещё раньше сделать то же открытие. Но он в своей работе больше руководствовался логикой, а не эмоциями, которые, как выяснилось, иногда могут приводить к важным научным открытиям.

Следует отметить ещё, насколько важными оказались контакты А. Левенгука с лондонскими учёными, ведь его открытие могло бы надолго остаться местной легендой.

## КЛЕТочная ТЕОРИЯ

Следующий важный шаг в том же направлении сделали в первой половине XIX века немецкие учёные. У каждого из них уже был в распоряжении свой микроскоп. На основании своих многочисленных наблюдений они сформулировали основные положения клеточной теории. Основоположниками клеточной теории принято считать Матиаса Шлейдена (1804–1881) и Теодора Шванна (1810–1882).

Выяснилось, что одноклеточные «зверушки» А. Левенгука и крупные живые организмы вовсе не разделены какой-то пропастью: крупные организмы тоже состоят из микроскопических клеток, но они содержат их в невообразимо большем количестве. Более того, когда удалось проследить на некоторых подходящих для этой цели животных начальные стадии эмбрионального развития, оказалось, что в самом начале генетически вполне сформировавшийся эмбрион представляет собой всего одну микроскопическую оплодотворённую яйцеклетку.

Пропасть между микроорганизмами и крупными организмами вроде бы исчезла, и открылась другая удивительная вещь: выяснилось, что микроскопическая яйцеклетка умудряется совершить фантастический скачок в ходе эмбрионального развития, достигая стадии вполне сформировавшегося нового организма.

Несколько позднее при исследованиях живых организмов на клеточном уровне было замечено присутствие почти во всех клетках ядра. Первое детальное описание клеточного ядра дал в 1831 году шотландский ботаник Роберт Браун (1773–1858), имя которого чаще ассоциируется с описанием броуновского движения. Однако биологические функции ядра, также как и функции описанных позднее других субклеточных структур, ещё долго оставались неизвестными.

Упомянем о сделанном благодаря использованию дифференциальных красителей открытии хромосом, в самом названии которых отразилась тех-

ника их наблюдения (в переводе с греческого – «хромосомы» – «цветные тельца»).

Не менее важными были исследования, в ходе которых на клеточном уровне удалось наблюдать не только отдельные субклеточные структуры, но и процессы. В частности, Вальтер Флемминг (1843–1905) в 1882 году издал книгу «Клеточное вещество, ядро и клеточное деление», в которой была воспроизведена картина митоза (деления клеток).

Процесс мейоза (происходящий при несколько более специфическом делении половых клеток) впервые описал в 1883 г. бельгиец Эдуард ван Бенеден (1846–1810). Более подробно о значении мейоза для всего процесса оплодотворения написал в 1890 г. выдающийся немецкий биолог Август Вайсманн (1834–1914).

## СТРАШНЕЙ МИКРОБА «ЗВЕРЯ» НЕТ

Некоторые микроорганизмы оказались намного опаснее, чем самые свирепые хищники: они нанесли человечеству намного больший ущерб, чем люди наносили в войнах сами себе.

Самым страшным бедствием для людей были периодически возникавшие эпидемии различных заразных болезней, от которых в течение короткого времени погибали миллионы людей. Среди них особенно много жертв вызвали эпидемии чумы.

Обычно упоминают три эпидемии.

Первая известна как Юстинианова чума, пик которой (541–542) пришёлся на время правления императора Восточной Римской империи Юстиниана I (~482–565). Отдельные всплески меньшего масштаба наблюдались вплоть до 750 года. Общее число жертв эпидемии за все эти годы оценивают в 100 миллионов человек, в том числе на территории Европы – 25 миллионов. Непосредственно в Константинополе погибло около 40% населения.

Ещё больший урон европейскому населению нанесла разновидность той же болезни, так называемая «чёрная смерть» (главным образом, с 1347 по 1353 гг.). Общее число жертв на территории европейских стран оценивают в 34 миллиона человек (что означает, что погиб каждый третий житель Европы).

Несколько миллионов жизней уносили и другие заразные болезни – холера, дифтерит, туберкулёз и другие. Правда, уровень смертности среди заразившихся был заметно ниже, чем во время эпидемий чумы.

В связи с заразными болезнями предстояло решить две проблемы. Одна касалась источников заражения, другая – методов лечения.

Микроорганизмы попали под подозрение далеко не сразу – на протяжении почти двух веков после открытия А. Левенгука они казались не более, чем экзотикой. Хотя некоторые догадки на этот счёт для отдельных частных примеров возникали и ранее.

Наиболее чётко общую гипотезу о микроорганизмах как возбудителях инфекционных заболеваний высказал в 1864 г. знаменитый французский химик и микробиолог Луи Пастер (1822–1895).

Строгое доказательство для случая сибирской язвы (известной ещё как «антракс») получил в 1876 г. немецкий микробиолог Роберт Кох (1843–1910), который сумел изолировать в одной капле раствора всего одну клетку возбудителя антракса и продемонстрировал, что эта болезнь развивается как следствие многократного размножения единственной исходной клетки внутри инфицированного организма. Он же высказал мысль о специфичности возбудителей каждого из инфекционных заболеваний: источником каждой заразной болезни является свой конкретный микроорганизм. В дальнейшем Р. Кох сумел в 1882 г. идентифицировать возбудителя туберкулёза – *Mycobacterium tuberculosis* («палочку Коха»), а ещё через два года – возбудителя холеры – *Vibrio cholerae*.

Примерно такая же технология позволила немецким бактериологам Эдвину Клебсу (1834–1913) и Фридриху Леффлеру (1852–1915) идентифицировать в 1884 году дифтерийную палочку.

Наконец, в 1894 г. сотрудник Института Пастера Александр Йерсен (1863–1943) идентифицировал «чумную палочку», которую он назвал в честь Л. Пастера *Pasteurella pestis*. В 1967 г. бактерию отнесли к новому роду и переименовали в *Yersinia pestis*.

В данном контексте инфекционные заболевания можно рассматривать как «войну на клеточном уровне» между микроорганизмами и организмами, во много раз превосходящими их по размеру, причём победителями, особенно во времена эпидемий, оказывались именно «микробы».

Эта война фактически представляет собой конкуренцию за ресурсы, которые, в силу сходства клеток поражаемого организма и микроскопического возбудителя инфекции, жизненно необходимы и тем, и другим, что, как и во многих других случаях, является выражением единства живой природы.

Жизненный цикл болезнетворных бактерий от одного удвоения клеток до другого часто занимает около 20 минут. Это означает, что через 7 часов число бактериальных клеток может увеличиться в миллион раз. Естественно, это требует немалых энергетических и химических ресурсов, которые паразитирующий микроб извлекает из поражаемых тканей. Нередко микроорганизмы выделяют токсины, которые, например, могут повысить проницаемость мембран клеток «хозяина».

Существующие на сегодня методы борьбы с инфекционными заболеваниями можно разбить на три группы:

1) удаление болезнетворных «микробов» из организма человека (или сельскохозяйственных животных) путём соответствующей «настройки» иммунной системы; этот метод оказался весьма успешным, в частности, в борьбе с заболеваниями, вызываемыми субмикроскопическими вирусами;

2) принятие мер, препятствующих попаданию микроорганизмов-паразитов в организм «хозяина», в частности, борьба с переносчиками болезнетворных организмов;

3) применение лекарственных препаратов, убивающих микробов, но не приносящих серьёзного вреда клеткам поражаемого микробами организма.

Первый метод впервые весьма успешно применил английский врач Эдвард Дженнер (1749–1823), разработавший метод прививки коровьей оспы,

способствующей выработке у человека иммунитета к этому опаснейшему инфекционному заболеванию, возбудителем которого, как теперь известно, является вирус оспы *Variola*. Метод был назван вакцинацией (от латинского “*vacca*” – «корова») и далее был успешно использован в борьбе со многими другими инфекционными заболеваниями.

В частности, успешное применение этого метода в борьбе против вируса бешенства *Rabies* считается одним из главных достижений Л. Пастера.

Что касается переносчиков, то ими могут быть самые разные животные.

Типичными переносчиками возбудителей чумы являются блохи и крысы, способные взаимно заражать друг друга. Вши служат переносчиками бактерий *Salmonella typhi* – возбудителей брюшного тифа. Укусы самки комара *Anopheles* приводят к переносу протиста *Plasmodium falciparum* – возбудителя малярии. В результате укусов мух цеце в организм человека проникают болезнетворные трипаносомы, возбудители сонной болезни.

Если добиться исчезновения этих переносчиков с той или иной территории, исчезнет опасность заражения соответствующими болезнями.

Переносчиками заразных болезней часто являются и сами больные. Мерами снижения опасности заражения в этом случае являются изоляция больных, а также соблюдение правил санитарии и гигиены.

Становление микробиологии стало одним из важнейших результатов развития биологической науки XIX века. Показательно, что из первых десяти лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине шестеро были микробиологами. Этой премии, несомненно, удостоился бы и Л. Пастер, но он умер на год раньше, чем основатель этой премии Альфред Нобель (1833–1896).

## УЧЕНИЕ МЕНДЕЛЯ О НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРАХ

Эксперименты Грегори Менделя (1822–1884) по гибридизации растений гороха ныне, ко всеобщему благу, уже вошли во все школьные учебники биологии.

Напомним вкратце, в чём они состояли.

Прежде всего Г. Мендель выбрал семь пар контрастирующих признаков, которые достаточно часто встречаются у разных растений гороха:

1. Горошины гладкие или морщинистые.
2. Окраска горошин жёлтая или зелёная.
3. Окраска цветов пурпурная или белая.
4. Стебель длинный или короткий.
5. Положение цветков: гроздь сверху или распределение по длине стебля.
6. Форма стручков гладкая или с пережатиями.
7. Окраска стручков зелёная или желтоватая.

Далее Г. Мендель путём многократного отбора добился того, что на семи парах грядков у него оказались растения только с одним из семи контрастиру-

ющих признаков (по отношению к этим признакам это обычно называют чистыми линиями). Это разделение позволило Г. Менделю далее провести эксперименты по гибридизации растений с контрастирующими признаками.

В первом поколении каждый раз вырастали растения только с одним из двух контрастирующих признаков – он был назван доминантным.

Следующие поколения, уже от гибридов, Г. Мендель получал в режиме их самоопыления. Примерно три четверти растений снова оказались носителями доминантного признака, но примерно четверть растений имела противоположный признак, названный рецессивным.

В этом было не так уж много нового – похожие результаты наблюдали и раньше. Просто Г. Мендель сделал это более систематично и аккуратно.

Новой была его интерпретация результатов. Согласно ей, внешнее проявление каждого из выбранных семи признаков определяется неким соответствующим этому признаку *наследственным фактором*, присутствующим в организме растения в виде двух «аллелей», одна из которых поступила от мужской, а другая – от женской половой клетки, участвовавших в акте оплодотворения. Когда Г. Мендель отбирал чистые линии, обе аллели, соответствующие данному внешнему признаку, были одинаковы. Во всех гибридах первого поколения все растения по выбранному для них признаку содержали разные аллели – одну доминантную и одну рецессивную. Но половые клетки, как женские, так и мужские, содержали только одну из них. При их оплодотворении в режиме самоопыления были возможны четыре сочетания аллелей: обе клетки могли содержать в себе доминантную аллель или, напротив, обе – рецессивную. В двух других случаях то ли мужская клетка содержала доминантную аллель, а женская – рецессивную, то ли, наоборот, доминантной оказывалась аллель, присутствовавшая в женской клетке. Таким образом, в трёх вариантах в организм растения второго поколения попадала хотя бы одна доминантная аллель, и только примерно в четверти случаев (с учётом вероятностного характера распределения аллелей по половым клеткам) обе аллели оказывались рецессивными. Это было ровно то, что Г. Мендель наблюдал в своих семи экспериментах по гибридизации растений.

Далее Г. Мендель отбирал растения, представлявшие чистые линии сразу по двум контрастирующим признакам, проводил с ними эксперименты по гибридизации, на основе которых пришёл к выводу, что аллели, соответствующие разным признакам, никак не влияют друг на друга при их распределении по мужским и женским половым клеткам.

Разумеется, эти эксперименты стоили Г. Менделю нескольких лет напряжённого труда. Тем не менее, вся схема с наследственными факторами выглядела предельно простой. Но это только на первый взгляд.

Во-первых, даже на уровне гипотез не представлялось возможным что-либо сказать о природе этих, фактически «выдуманных» таинственных наследственных факторах. И уже никакого воображения не хватало на то, чтобы представить себе картину реализации потенциала, заложенного в наследственных факторах, в виде соответствующего внешнего признака.

Во-вторых, получалось, что каждое растение способно передавать следующим поколениям лишь тот наследственный материал, который оно получило от предшествующих поколений.

Если обобщить эти положения на все другие живые организмы, будь то растения или животные, то окажется, что все они на протяжении своей жизни в отношении наследственных признаков ничего нового не создают. Как сказал по этому поводу уже упоминавшийся Август Вайсман, в генетическом плане мы – не родители и дети, а братья и сёстры.

Г. Мендель публично доложил о своих результатах в двух своих докладах в феврале и марте 1865 г. В конце декабря 1866 г. эти результаты были опубликованы.

Однако слава к нему пришла только через 16 лет после его смерти. Был, конечно, ряд конкретных обстоятельств, которые помешали признанию его научных заслуг при его жизни, но есть и объективные причины: в его выводах в то время никто не видел руководства к действию.

В самом конце XIX века немецкий ботаник Карл Корренс (1864–1933), австрийский ботаник чешского происхождения Эрих Чермак (1871–1962) и голландский ботаник, один из первых генетиков Гуго де Фриз (1848–1935), не зная работ Г. Менделя, и независимо друг от друга, на нескольких растениях выполнили аналогичные эксперименты и в 1900 г. подготовили соответствующие публикации.

К. Корренс первым обнаружил ссылку на работу Г. Менделя. Имя Г. Менделя он уже слышал от своего учителя – профессора Карла Негели (1817–1891), одно время состоявшего с учёным в переписке. К. Корренс отыскал статью Г. Менделя и вынужден был признать не только её приоритет, но и более высокий научный уровень его публикации (в особенности его гипотезу наследственных факторов). Далее он убедил двух других своих коллег в необходимости публично признать приоритет Г. Менделя, что они и сделали.

Уместно упомянуть ещё и английского биолога, одного из основателей генетики Уильяма Бейтсона (1861–1926), который в первую декаду XX века, работая в Кембридже, продемонстрировал, что законы Менделя справедливы также и для животных. Это уже стало началом следующего этапа развития представлений о единстве живой природы, связанного с решением проблем биологической наследственности.

Важно подчеркнуть, что с открытием законов Менделя биология, помимо описательного, приобрела ещё и объясняющий характер, основанный на чётко сформулированных законах и их логических следствиях – свойство, присущее точным наукам.

## ДНК

Исключительно важную биологическую роль ДНК Максим Франк-Каменецкий выразил в названии написанной им научно-популярной книги, целиком посвящённой этой молекуле, – «Самая главная молекула» (1983) и во втором расширенном издании – «Королева живой клетки» (2010) [2, 3].

Действительно, именно эта молекула (иногда в сочетании со своей «родной сестрой» РНК) в наибольшей степени воплощает в себе парадигму единства живой природы.

Впервые выделил это соединение в 1869 г. швейцарский учёный Фридрих Мишер (1844–1895). Он родился в Базеле, городе в северной Швейцарии на берегу Рейна; там же окончил университет и позднее многие годы работал в нём профессором. После окончания университета в 1868 г. Ф. Мишер отправился на стажировку в немецкий Тюбинген, в лабораторию профессора Феликса Хоппе-Зайлера (1825–1895), которого относят к числу основателей биологической и физиологической химии.

Ещё в Базеле у Ф. Мисера возник интерес к гистохимии – науке о химических свойствах биологических тканей. В Тюбингене учёный решил исследовать химический состав гноя, состоящего из мертвых лейкоцитов. Из ближайшей хирургической клиники он получал использованные бинты, смывал с них гной и пытался на этом материале испробовать различные методы фракционирования. Таким путём он получил фракцию ядер лейкоцитов (они были чётко видны под микроскопом) и выделил из этой фракции ранее неизвестное химическое соединение, содержавшее 14% азота и 2,5% фосфора. Исходя из сегодняшних знаний, это означает, что его препарат содержал чуть менее 30% ДНК. Учёный дал этому соединению название «нуклеин» (от латинского “nucleus” – «ядро»).

По возвращении в Базель Ф. Мишер проверил на содержание нуклеина ядра клеток, содержащихся в других тканях различных организмов. В конце концов, он нашёл самый благодатный для него объект – ядра сперматозоидов лосося. Этот материал фактически «приплывал» к нему по Рейну во время нереста лососей – в период их половой зрелости. Ядро составляло более 90% всей массы сперматозоида. 27% массы спермы приходилось на специфический белок (Ф. Мишер назвал его протамином), а 49% – непосредственно на «нуклеин».

Ф. Мишер далее периодически высказывал гипотезы относительно роли нуклеина в процессе оплодотворения, которые большей частью не нашли себе подтверждения. Поэтому многие следующие факты, относящиеся к ДНК, – её строению и биологической функции – были получены другими учёными.

В 1889 г. немецкий гистолог Рихард Альтман (1852–1900) предложил именовать нуклеин «нуклеиновой кислотой» в связи с присутствием в этом соединении множества фосфатных групп. А когда позднее была выделена РНК, её по аналогии с «нуклеином» тоже отнесли к нуклеиновым кислотам.

Немецкий зоолог Оскар Гертвиг (1849–1922), выполнивший в конце 1870-х годов серию экспериментов с яйцами морского ежа, наблюдал акт слияния сперматозоидов с яйцеклетками и в 1884 г. высказал предположение, что именно нуклеин, активно вовлечённый в процесс оплодотворения, отвечает за передачу наследственных признаков.

Это предположение казалось вполне естественным: а иначе зачем он вообще там нужен? Однако, когда химики более детально изучили химическую структуру нуклеиновой кислоты, интерес к её возможной генетической роли резко снизился.

В период с 1885 по 1901 гг. Альбрехт Коссель (1853–1927) установил химическую структуру пяти азотистых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот, – пуриновых оснований аденина и гуанина, и пиримидино-

вых оснований цитозина, тимина и урацила (в тот период различия между ДНК и РНК ещё не были идентифицированы). За эту и ряд других работ А. Косселю в 1910 г. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

Несколько реже упоминают работы Фобуэса Левена (1869–1940). Он родился в Литве, входившей тогда в состав Российской империи. Семья почти сразу после его рождения переехала в Петербург. После окончания гимназии Федору Левину (так его звали в то время) удалось поступить в Императорскую Медико-хирургическую академию.

В 1891 г., после антисемитского погрома, семья Ф. Левина эмигрировала в США. Годом позже туда же отправился и сам Ф. Левин. Там он окончательно изменил свои имя и фамилию и впоследствии всюду использовал их, когда публиковал свои статьи.

В США Ф. Левен имел частную медицинскую практику, несколько раз ездил в Европу, работал в нескольких европейских лабораториях, в том числе в лаборатории А. Косселя в Марбурге.

Главный вклад Ф. Левен внёс в изучение нуклеиновых кислот. Ещё во время работы у А. Косселя он установил полимерную природу нуклеиновых кислот, одним из первых понял различие между двумя видами нуклеиновых кислот – присутствие в их структуре несколько разных сахаров. Ф. Левен сумел достаточно быстро идентифицировать d-рибозу (1909), так что название РНК (рибонуклеиновая кислота) появилось несколько раньше. И только в 1929 г. учёный, наконец, нашёл метод идентификации дезоксирибозы, и знакомая нам ДНК окончательно получила своё полное наименование «*дезоксирибонуклеиновая кислота*». Тот же Ф. Левен ввёл для мономеров название «*нуклеотиды*».

После установления полной химической структуры ДНК Ф. Левен надолго лишил ДНК статуса кандидата на роль носителя генетической информации. Никто не мог поверить, что такая монотонная структура может хоть как-то быть причастна к развитию внешних генетических признаков. Тем более, что многие были уверены, что четвёрки оснований ДНК в её структуре регулярно повторяются. С угасанием интереса к ДНК забыли и самого Ф. Левена.

## ХРОМОСОМНАЯ ТЕОРИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

В дальнейшем есть смысл перейти от терминологии Г. Менделя к нынешней, общепотребительной.

В 1909 г. датский биолог Вильгельм Иогансен (1857–1927) довольно удачно предложил наследственные факторы Менделя называть генами. Обе аллели каждого гена он предложил именовать генотипом (позднее генотипом часто стали называть всю совокупность генов), а соответствующий внешний признак живого организма, доступный прямому наблюдению, – фенотипом.

Зрелые половые клетки, независимо от того, мужские они или женские, стали называть гаметами, оплодотворённую яйцеклетку, – зиготой.

Так родилась знаменитая фраза из книги Эрвина Шредингера (1887–1961) «Что такое жизнь?» (1944): «Рецессивная аллель влияет на фенотип, только когда генотип гомозиготен», – простое объяснение рецессивного характера гена с использованием общепринятых генетических терминов [4, с. 78].

Следует, однако, заметить, что открытие и переоткрытие законов Менделя при всей их важности продемонстрировало также наличие огромных пробелов, существовавших тогда, а также в течение многих последующих лет, в понимании явлений биологической наследственности.

Какова природа генов? Существуют ли их материальные носители и, если существуют, что они собой представляют? Какие конкретные процессы и механизмы используют живые организмы, чтобы таинственные возможности, заложенные в генах, воплотить в виде соответствующих внешних признаков?

Хотя до полного понимания природы генов было ещё далеко, знания о их свойствах и проявлениях всё более накапливались.

Следует обратить внимание ещё на один факт. Г. Мендель, давая интерпретацию полученным результатам, считал само собой разумеющимся, что каждый из родительских организмов передаёт следующему поколению только одну из имеющихся у него аллелей, отвечающих за формирование данного внешнего признака. Но чтобы этими аллелями снабдить большое число половых клеток, их надо уметь копировать. При этом в каждую половую клетку попадает только одна аллель. Г. Мендель это даже не пояснял, считая это очевидным. Кстати, существование механизмов копирования аллелей лишь молчаливо подразумевалось – в дальнейшем этой проблеме было уделено значительно большее внимание.

Нечто очень близкое к поведению постулируемых аллелей оказалось возможным наблюдать, когда, как уже упоминалось, Вальтер Флемминг и Эдуард ван Бенеден в 1882 г. и в 1883 г. описали процессы митоза и мейоза. Именно так вели себя хромосомы. При этом вели они себя достаточно странно: они были хорошо видны под микроскопом, когда удавалось их зафиксировать в процессе клеточного деления, а в «покоящихся» клетках вообще не были видны.

В процессе обычного клеточного деления (митоза), в которых участвуют так называемые соматические клетки, каждая дочерняя клетка получает полный набор хромосом. Это означает, что родительская клетка перед каждым делением уже содержит их удвоенное число.

В процессе мейоза, обеспечивающего образование гамет, процесс идёт несколько сложнее. На одной из первых стадий становится особенно очевидным, что набор хромосом разбивается на ряд гомологичных пар, очень близких по размеру и форме – это, впрочем, можно заметить и в процессе митоза. Но по ходу мейоза наблюдается так называемая «конъюгация» гомологичных хромосом – они тесно примыкают друг к другу, причём, как позднее было обнаружено, иногда обмениваются своими небольшими (равными по размеру) фрагментами.

В итоге в каждую половую клетку попадает только одна из гомологичных хромосом.

Отсюда вполне очевидна аналогия с поведением менделевских наследственных факторов: сама гомология хромосом напоминает нам присутствие каждого гена в виде двух аллелей. А половинный набор хромосом в зрелых половых клетках в точности соответствует присутствию в них только одной аллели, ответственной за формирование какого-то одного из наблюдаемых внешних признаков. Отсюда и напрашивается вывод о локализации генов в составе хромосом.

Впервые гипотезу о локализации менделевских генов в хромосомах высказали в 1902–1903 гг. независимо и на разных основаниях немецкий эмбриолог Теодор Бовери (1862–1915) и американский цитолог Уолтер Саттон (1877–1916).

Т. Бовери работал с яйцами морского ежа и научился удалять из оплодотворённой яйцеклетки одну или несколько хромосом, что приводило к немедленному прекращению процесса эмбрионального развития.

У. Саттон основное внимание обратил на гомологию хромосом и их разделение в мейозе, то есть примерно на то, что только что было описано выше.

Важную роль этой гипотезы подчеркнул в своём большом обзоре за 1925 год «Клетка, её развитие и наследственность» (*“The Cell in Development and Heredity”*) известный американский зоолог и один из первых американских генетиков Эдмунд Вильсон (1856–1939), который сослался на неё как на «хромосомную теорию наследственности Бовери – Саттона». Отметим, что ко времени этой публикации уже вышла из печати значительно более фундаментальная серия работ по хромосомной теории наследственности Томаса Гента Моргана и его сотрудников, которую Э. Вильсон, находившийся в давних тесных дружеских отношениях с Т. Г. Морганом, конечно же, тоже подробно описал.

Томас Гент Морган (1866–1945) и его сотрудники выполнили необычайно большой объём генетических исследований, объектом которых была выбрана плодовая мушка *Drosophila melanogaster*. Это был очень удобный объект – период развития мушки от яйца до взрослой особи занимает всего 10 дней. Удобно было и то, что в её клетках содержатся только четыре пары хромосом.

К началу этой серии исследований, начатой в 1911 г., было уже известно, что генам свойственно объединяться в «группы сцепления»: аллели генов этой группы, среди которых могут быть и рецессивные, и доминантные, при формировании половых клеток не «перетасовываются» и дают неизменные сочетания соответствующих им внешних признаков. На языке хромосомной теории наследственности это означает, что они локализируются в одной и той же хромосоме. То же справедливо и для гомологичной хромосомы, куда одновременно попадают вторые аллели тех же генов.

Одним из первых результатов, полученных Т. Г. Морганом, было совпадение числа групп сцепления и числа пар хромосом.

Далее на дрозофиле были выполнены примерно такие же исследования, какие выполнил с горохом Г. Мендель, но с целым рядом важных отличий.

Первое из них заключалось в подборе контрастирующих признаков. Откуда их взять – ведь все мушки выглядят почти одинаково? Из огромного числа мушек вначале попала всего одна мушка-альбинос.

В 1886 г. уже упоминавшийся Гуго де Фриз (один из тех, кто «переоткрыл» законы Менделя) заметил, что некоторые растения иногда (хотя и редко) приобретают такие внешние признаки, которые ранее в предшествующих поколениях не наблюдались. Де Фриз ввёл для этого явления специальный термин – «*мутация*». Позднее, в 1900–1903 гг., он опубликовал двухтомный труд «Теория мутаций», в котором приписал мутациям главную роль в образовании новых видов и далее обобщил эту идею, распространив её на весь процесс биологической эволюции.

Это оказалось весьма кстати, ведь если ориентироваться только на законы Менделя, никакая эволюция вообще была бы невозможна. Именно такие мутации нужны были и Т. Г. Моргану, поскольку таким образом он мог набрать нужное ему число контрастирующих признаков. Он стал искать всевозможные методы искусственного получения мутантов – обрабатывал яйца дрозофил всевозможными химическими реагентами, пытался их нагревать или охлаждать, но наибольшего успеха добился только после того, как стал облучать яйца дрозофил рентгеновскими и гамма-лучами.

Многие среди полученных таким образом мутантов заканчивали летальным исходом. Из остальных большинство снижало жизнеспособность организма. Но Т. Г. Моргану важно было только, чтобы они сохраняли способность производить потомство.

Ему и его сотрудникам удалось таким образом получить большое количество самых разнообразных мутантов: в одних случаях мутации сказывались на форме крыльев или даже на их почти полном отсутствии, в других – менялась окраска глаз, подвергались изменениям и многие другие морфологические признаки.

Для всех этих мутаций было указано место соответствующего им гена в одной из групп сцепления – иными словами, все найденные гены были распределены по четырём парам мушиных хромосом.

Этих результатов было бы вполне достаточно для окончательного признания хромосомной теории наследственности. Но группе Т. Г. Моргана удалось пойти ещё дальше.

Как было упомянуто выше, в мейозе при конъюгации гомологичных хромосом иногда наблюдается обмен их фрагментами – почти всегда равноценный, без нарушений их гомологичности. Это явление получило название кроссинговера.

Накопленный группой Т. Г. Моргана огромный объём экспериментального материала позволил им заметить, что для разных генов вероятность того, что они будут затронуты кроссинговером, разная: для одних генов – неизменно более высокая, для других – всегда намного более низкая.

Этому нашлось простое объяснение: обмениваются фрагменты, находящиеся на одном и том же конце хромосомы, но их размер мог быть самым разным. Те гены, которые располагаются в хромосомах ближе к этому концу, будут почти всегда затронуты обменом, а более далёкие от конца – только при обмене значительно более крупными фрагментами.

На основании этих данных в 1913 г. сотрудник Т. Г. Моргана Альфред Стертвант (1891–1970) построил первую генетическую карту одной из хромосом дрозофилы – показал, в каком порядке они следуют друг за другом.

Для того чтобы это сделать, надо было располагать очень большим объёмом экспериментальных данных. Тот же А. Стертвант далее доказал, что гены вдоль хромосомы всегда располагаются в линейном (одномерном) порядке.

Разумеется, и Т. Г. Морган, и А. Стертвант понимали, что на построенную генетическую карту попали далеко не все гены, а только те, которые удалось выявить при исследовании различных мутантов дрозофилы – о полноте генетической информации тогда не могло быть и речи.

За разработку хромосомной теории наследственности Т. Г. Моргану в 1933 г. была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Как потом говорили, решение о присуждении Т. Г. Моргану этой премии было принято «в порядке исключения». В том, что он её заслуживал, никто не сомневался. Вопрос был в другом: относится ли его работа к области физиологии и медицины, не будет ли здесь нарушения воли учредителя этой премии Альфреда Нобеля?

Парадигма единства живой природы в те годы ещё не заняла в биологии доминирующей позиции.

## ПРОБЛЕМЫ РЕШЁННЫЕ И НЕРЕШЁННЫЕ

Итак, гены расположены в хромосомах и следуют вдоль хромосомы один за другим в линейном порядке. Но снова спросим: что они представляют собой?

В первой половине 30-х гг. XX века Н. В. Тимофеев-Ресовский, Карл Циммер и Макс Дельбрюк, изучая различные радиационно-индуцированные мутации (с использованием облучения в широком спектре частот, от рентгеновских лучей до гамма-лучей), попытались определить, какой минимальный объём генетического материала должен быть затронут, чтобы это вызвало мутацию. Таким путём они пытались оценить «размер гена». Им удалось оценить только порядок величины и сделать вывод, что ген представляет собой структуру молекулярного уровня.

И всё-таки, какова природа гена?

Когда на рубеже 50–60-х годов XX века вопросами генетики заинтересовались многие физики, они обычно начинали именно с этих вопросов.

В упомянутой выше книге Максима Франк-Каменецкого «Королева живой клетки» приведён диалог неназванного физика с Николаем Владимировичем Тимофеевым-Ресовским (1900–1981). Физик спрашивал: так всё-таки, что такое ген, из чего он состоит? На что Николай Владимирович ответил контрвопросом: «А я вас, физика, спрошу: из чего состоит электрон?»

Этот контрвопрос был фактически уходом от ответа. Долгое время шла дискуссия о том, существуют ли особые биологические законы, не сводящиеся к законам физики и химии. В физике в своё время была эквивалентная проблема: сводятся ли законы электромагнетизма к механике? Оказалось, что во многих случаях – скорее наоборот, но в дальнейшем всё-таки приходилось признать существование силовых полей разной природы, и одной из актуальных проблем физики считалось создание единой теории поля.

Однако даже тем генетикам, которые допускали сводимость биологических законов к законам физики и химии, на практике это далеко не всегда удавалось. К этому вопросу позднее придётся ещё вернуться.

Генетика подсказывала всего один практический рецепт: при выведении новых сортов культурных растений, наделённых наиболее благоприятными свойствами, например, высокой урожайностью, холодостойкостью и т. д., следовало эти сорта получать в виде чистых линий, используя исключительно селекционные методы.

В этом не было ничего особенно нового: точно такой же подход издавна применяли при разведении племенного скота; таким же методом английские «лошадники» вывели свою знаменитую «английскую чистокровную». Точно так же владельцы собак ценных пород тщательно оберегают их последующую родословную и т. д.

Применительно к культурным растениям эта селекционная практика появилась позднее. На выведение ценных сортов потребовалось немало лет, но во многих странах эти годы были потрачены не зря, и урожайность повысилась настолько, что стали говорить о «зелёной революции». Одним из первых агрономов, добившихся в этом отношении больших успехов, был итальянец Нацарено Стрампелли (1866–1942), которому в 20–30-х гг. XX века удалось резко повысить урожайность пшеницы. Вскоре после этого даже северная Швеция вошла в число стран-экспортёров пшеницы.

Намного более спорной была идея применять селекционные методы также для усовершенствования «породы людей» – направление генетики, получившее название евгеники. Имелось в виду, по крайней мере, сократить число жертв наследственных заболеваний. Некоторые из этих заболеваний являются следствием проявления рецессивных генов, и число таких случаев можно было бы снизить либо советами по подбору супружеских пар, либо рекомендациями в каких-то случаях воздерживаться от того, чтобы иметь детей.

У евгеники сразу же появилось множество противников, считавших в принципе недопустимым такое вмешательство в частную жизнь, однако сторонники евгеники всё-таки настаивали на своём праве такие вопросы хотя бы изучать.

## ГИПОТЕЗА Н. К. КОЛЬЦОВА

В истории отечественной биологии – в частности в истории генетики – трудно найти учёного, более уважаемого, чем Николай Константинович Кольцов (1872–1940). Уважение он вызывает и как учёный, и как человек.

Обычно, говоря о Н. К. Кольцове, отмечают многие его научные достижения, подчеркивают высокий уровень его физико-химического мышления, ставят ему в заслугу организацию лабораторий, кафедр, биостанций, одного из исследовательских институтов, а также ряда периодических научных изданий.

В числе его важнейших заслуг справедливо называют также подготовку целой плеяды известных отечественных биологов, для каждого из которых он был непререкаемым авторитетом.

Но среди многочисленных научных достижений Н. К. Кольцова часто стали выделять его гипотезу молекулярного строения и матричной репродукции хромосом («наследственных молекул»), считая, что она предвосхитила главные принципиальные положения современной молекулярной биологии и генетики.

В частности, профессор Симон Эльевич Шноль называет выдвинутую Кольцовым в 1927 г. «идею матричного копирования биологических макромолекул» главной идеей биологии XX века [5, с. 157].

Н. К. Кольцов считал, что хромосома представляет собой гигантскую макромолекулу, мономерами которой являются отдельные белки, которые как раз и есть те самые гены. Копирование хромосомы, по Н. К. Кольцову, происходит путём выстраивания вдоль «родительской» макромолекулы точно такой же последовательности точно таких же белков, которые далее сшиваются вдоль всей цепочки, с образованием дочерней макромолекулы – точной копии «родительской».

В этой гипотезе учтены два уже известных обстоятельства: линейный порядок расположения генов в хромосоме и сам факт копирования хромосом в процессе их «удвоения». Вся схема была основана на том, что белки-гены будущей новой хромосомы уже предсуществуют и, кроме того, способны опознавать такие же белки-гены в составе родительской хромосомы – опознавать и выстраиваться вдоль неё в нужном порядке, чтобы затем происходило их продольное «сшивание», с образованием новой макромолекулы, идентичной родительской.

Молчаливо предполагалось, что белки – возможно, не все, а только белки-гены – способны к саморепликации (и это мнение имело долгие годы широкое распространение). Н. К. Кольцов, справедливо считавший, что главное в белках – это их пространственная структура (конформация), представлял себе процесс «опознавания» как процесс «срисовывания» пространственной структуры белков-генов родительской макромолекулы. Другим возможным вариантом мог быть процесс снятия молекулярных «слепков» с родительских молекул, с последующим их использованием для воспроизводства исходных белков.

Надо заметить, что о белках в то время мало что знали.

Видимо, и для самого Н. К. Кольцова эта схема не представлялась достаточно убедительной, и он рассматривал её как некий «полуфабрикат», надеясь, что со временем как-то всё прояснится. Эти надежды, однако, не оправдались, и после 1927 г., в течение оставшихся 13 лет своей жизни, Н. К. Кольцов к этой гипотезе никогда не возвращался.

## **БЕЛКИ ИЛИ ДНК?**

Сами представления о том, что гены должны иметь белковую природу, фактически были вынужденными. После утраты интереса к ДНК другого выбора просто не было.

Исследования функциональных свойств белков и процессов, в которых они участвуют, по крайней мере, начиная с XX века, шли широким фрон-

том. На западных языках белки и до сих пор называют протеинами, чем подчеркивается их жизненно важная (первичная) роль в процессах жизнедеятельности, происходящих во всех живых организмах.

Большое внимание белкам уделялось и при изучении всевозможных химических реакций, протекающих в клетках. Как удалось выяснить, многие белки служат катализаторами таких реакций. Их стали называть ферментами (одной из первых была выяснена их роль в процессах брожения). Была обнаружена специфичность каждого из ферментов, каталитические функции которых ограничиваются какой-то одной определённой реакцией, из чего следует, что с помощью ферментов можно управлять многими процессами клеточного метаболизма.

Все, конечно, понимали, что и белки, и разнообразные субклеточные структуры, и их функции, и всевозможные химические реакции, ответственные за процессы клеточного метаболизма, имеют тесную связь с генетикой, с механизмами наследственности.

В 1941 г. американские генетики, работавшие в Стэнфордском университете (штат Калифорния), Джордж Бидл (1903–1989) и Эдвард Татум (1909–1975) заметили в ходе проводившихся ими экспериментов, что генная мутация хлебной плесени *Neurospora* привела к потере способности этим организмом синтезировать ряд жизненно важных для него химических соединений. Как было выяснено, причиной служит отсутствие у этого мутанта фермента, служащего катализатором важной реакции, от которой зависят соответствующие процессы клеточного метаболизма. Они обобщили это наблюдение в виде простого правила: «один ген – один фермент». Иными словами, за появление в клетке каждого из ферментов несёт ответственность какой-то конкретный ген, расположенный на определённом месте в одной из хромосом. (Много лет спустя, в 1958 г., Дж. Бидл и Эд. Татум стали лауреатами Нобелевской премии).

Но вот, наконец, пришло время снова вспомнить и о ДНК.

Первый важный поворотный пункт возник благодаря результатам, полученным в 1944 г. группой Оствальда Эвери (1877–1955), работавшей в госпитале при Рокфеллеровском университете в Нью-Йорке.

К тому времени было известно, что один штамм бактерий иногда может передавать какие-то свои свойства, например, способность служить возбудителем определённой группы антител, другому штамму бактерий, причём у этого другого штамма эти свойства далее передавались последующим поколениям этого штамма. Более того, эту способность сохраняла фракция убитых бактерий первого штамма. Был сделан вывод, что трансформацию бактерий вызывает некий «трансформирующий агент».

Группе О. Эвери удалось выделить этот «трансформирующий агент» в чистом виде, после чего его стали обрабатывать всевозможными протеолитическими ферментами, разрушающими белки, а также рибонуклеазой, разрушающей РНК. Но это нисколько не снизило трансформирующие свойства агента. А как только его обработали ДНКазой, разрушающей ДНК, трансформирующая активность сразу пропала. Тем самым было показано, что трансформирующим агентом может служить чистая ДНК.

После этого всё больше исследователей стали склоняться к мысли о том, что генетическую роль ДНК недооценивают. Среди них был молодой американский зоолог Джеймс Уотсон (родился в 1928 г.). Сначала он учился в Чикагском университете, где получил свою первую степень в области зоологии, а в 1947 г. продолжил своё образование в Университете штата Индиана и в 1950 г. получил там степень доктора наук. Далее он занялся проведением генетических исследований с бактериофагами, стал членом, как её называли, «фаговой группы», лидерами которой были будущие нобелевские лауреаты Сальвадор Лурия (1912–1991) и Макс Дельбрюк (1906–1981).

Конечно, заниматься в те годы генетикой и не задумываться о загадке природы гена было невозможно. Дж. Уотсон вновь и вновь возвращался к результатам, полученным группой О. Эвери, и постепенно мысли о ДНК стали занимать его всё больше и больше. Химическая структура этого полинуклеотида не открывала никаких перспектив. Но, возможно, что-то большее откроет пространственная структура ДНК?

В сентябре 1950 г. Дж. Уотсон отправился в статусе «постдока» на год в Европу. Весной 1951 г. он принял участие в симпозиуме, проходившем в Неаполе, где он познакомился с Морисом Вилкинсом (1916–2004), – именно с ним Дж. Уотсон, вместе с Фрэнсисом Криком (1916–2004), разделяет в 1962 г. Нобелевскую премию. Их сразу же объединил общий интерес к ДНК, тем более что М. Вилкинс в Лондоне как раз занимался рентгенографическими исследованиями образцов ДНК. Сам тот факт, что они дают чёткую дифракционную картину, уже говорит о их пространственной упорядоченности, причём эта дифракционная картина как раз такая, какую должны давать спиральные структуры. М. Вилкинс при этом сослался на соответствующую теоретическую работу Фр. Крика с соавторами о характере дифракции от спиральных объектов. Учёный упомянул и о своём личном знакомстве с Фр. Криком, сотрудником Кавендишской лаборатории в Кембридже. И Дж. Уотсон понял, что ему есть полный смысл самому поближе познакомиться с Фр. Криком.

Вскоре оказалось возможным утрясти все организационные вопросы, и с октября 1951 г. началось, как далее выяснилось, необычайно плодотворное сотрудничество Дж. Уотсона и Фр. Крика.

## **ДВУСПИРАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДНК**

Уже в ноябре того же 1951 г. вышла из печати серия работ Лайнуса Полинга (1901–1994) с соавторами, в которых методом построения молекулярных моделей были предсказаны пространственные конформации элементов вторичной структуры глобулярных белков, которые в дальнейшем нашли блестящее экспериментальное подтверждение.

Хотя Л. Полинг свою первую Нобелевскую премию – по химии – получил только в 1954 г., огромный авторитет был им заработан ещё в 30-е гг. XX века. Дж. Уотсон и Фр. Крик, конечно же, взяли на вооружение тот же метод построения молекулярных моделей, однако при этом их не покидала мысль, что, если Л. Полинг затем возьмётся за построение молекулярной

модели ДНК, он эту работу сделает в самые кратчайшие сроки, опередив в этом отношении Дж. Уотсона и Фр. Крика. Так что надо было спешить.

Белки по своему молекулярному строению похожи на ДНК: строго повторяющийся вдоль полимерной цепи остов и отходящие в сторону различающиеся по структуре боковые группы; в случае белков – аминокислотные остатки. И в ДНК сходная картина: строго повторяющийся вдоль полимерной цепи сахарофосфатный остов и идущие вбок от сахаров безо всякого порядка азотистые основания четырех разных сортов (регулярная тетра-нуклеотидная модель ДНК к этому времени была уже отброшена). Понятно, что периодичность модели в обоих случаях связана с остовом, поэтому в спиральных фрагментах этих молекул для сохранения периодичности боковые группы аминокислот в белках и основания нуклеотидов в ДНК лучше всего направлять в сторону от осей спиралей.

Но Дж. Уотсон и Фр. Крик неожиданно (скорее всего случайно, после многих поисков) нашли другое решение: они представили молекулу ДНК в виде двух навитых на одну центральную ось сахарофосфатных спиралей и отходящих от них к этой оси оснований. В общем случае периодичность сразу нарушится: девятиатомные ароматические кольца двух оснований (пуринов) серьёзно отличаются по размеру от шестиатомных ароматических колец двух других оснований (пиримидинов).

А что если на порядок следования оснований в двух противоположно идущих спиральях наложить ограничения? Пусть у оси встречаются исключительно пурин-пиримидиновые пары оснований, чтобы в каждой паре был один пурин – аденин (А) или гуанин (Г) – и один пиримидин – тимин (Т) или цитозин (Ц). Уровень регулярности существенно повысится. Но можно добиться большего, если ограничиться только АТ- и ГЦ-парами: тогда пары оснований могут быть дополнительно стабилизированы специфическими водородными связями (как у Л. Полинга в его элементах вторичной структуры белков).

Выполнить это условие чрезвычайно просто. Возьмём одну спиральную молекулу ДНК и предоставим ей возможность иметь любую последовательность оснований вдоль полимерной цепи. А теперь вдоль навитой на неё второй спирали против каждого пурина будем ставить пиримидин и против каждого пиримидина – пурин, причём будем ограничиваться только парами типа АТ и ГЦ (или в обратном порядке – ТА и ЦГ). Повторим точно такую же операцию со второй спиралью: у нас получится точная копия последовательности оснований в первой спирали. Иными словами, в модели ДНК, построенной Дж. Уотсоном и Фр. Криком, должно обязательно выполняться описанное выше правило комплементарности оснований в двух цепях двойной спирали.

Это был колоссальный успех! Мало того, что удалось построить вполне регулярную модель пространственной структуры ДНК, но и обнаружилась простая возможность точного копирования любой наперёд заданной последовательности оснований в молекулах ДНК. Напрашивался и ещё один вывод: конкретная последовательность оснований в ДНК – это и есть передаваемая из поколения в поколение наследственная генетическая информация.

Эти результаты Дж. Уотсон и Фр. Крик опубликовали в 1953 г. в виде двух статей в журнале Nature. В первой статье они описали двуспиральную

модель ДНК, подчеркнув её полную структурную регулярность. Во второй статье, опубликованной через несколько месяцев, они дали своим результатам «биологическую интерпретацию», показав, что в построенной ими модели содержится способ копировать любую наперёд заданную последовательность оснований, что можно рассматривать как метод передачи информации из поколения в поколение. Но им не хватило смелости прямо написать, что последовательность оснований в ДНК – это и есть гены.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Но можно ли было в последовательности нуклеотидов ДНК увидеть столь долго не поддававшуюся обнаружению природу гена? В ней же не просматривается никакой функциональности! Если это и есть генотип, то какое это всё может иметь отношение к фенотипу? ДНК по-прежнему оставалась «глупым полинуклеотидом», разве что способным к воспроизведению.

Однако если последовательность оснований записать, используя начальные буквы оснований (А, Т, Г и Ц), получится что-то похожее на текст. Но если он даже нам непонятен, что могут понять в нём клеточные или какие-либо другие структуры живого организма?

Совершенно неожиданное решение, притом достаточно быстро, нашёл наш соотечественник, физик Георгий Антонович Гамов, проживавший в то время в США.

Нуклеотидные последовательности сами по себе действительно не функциональны, но они в принципе могли бы быть перекодированы в последовательности аминокислотных остатков в белках, а белки, в зависимости от этой последовательности (это уже было известно), способны свёртываться и принимать определённую конформацию, и уже этой конформации (пространственной структуре) нетрудно приписать функциональное значение. Ведь давно известно, что за каждым белком закреплены определённые функции – самые разнообразные.

Гамов фактически связал ДНК с системой синтеза разнообразных белков, о чём тогда вообще никто ничего не знал. В то время даже не была известна аминокислотная последовательность ни одного из белков. Первая такая последовательность совсем небольшого белка инсулина была расшифрована Фредериком Сангером (1918–2013) лишь в 1955 г.

Можно с полным правом сказать, что Г. А. Гамов предложил совершенно революционную по тем временам идею – идею кодирования наследственной информации. Разумеется, эту идею он мог предложить лишь после того, как Уотсон и Крик открыли принцип комплементарности пар оснований в двуспиральной ДНК. Но он сумел разъяснить смысл того, что они обнаружили. Поэтому по справедливости надо было бы объединить эти три имени. Но физик Г. А. Гамов для биологов был, скорее, человек посторонний.

И это ещё более усугубил сам учёный, когда решил предложить конкретный вариант генетического кода. Он совершенно правильно предсказал, что код должен быть тринуклеотидным – каждой аминокислоте должно соответствовать ровно три нуклеотида. Меньше нельзя – парных комбинаций

может быть только 16, а аминокислот в белках – 20. Но уже троек нуклеотидов был явный избыток – 64. Этот избыток Г. А. Гамову не понравился, и тогда он предложил перекрывающийся вариант. Каждый нуклеотид у него учитывался три раза: сначала в качестве последнего в триплете, потом в качестве второго в следующем триплете, потом в качестве начального в идущем далее триплете, и тогда возможных кодовых комбинаций получится ровно 20. Правда, это привело бы к ограничениям на число возможных соседей для каждой из аминокислот.

Позднее было выяснено, что код действительно тринуклеотидный, но неперекрывающийся и поэтому вырожденный. Некоторым аминокислотам соответствует даже четыре возможных триплета. В итоге оценка вклада учёного приняла такую форму: «Г. А. Гамов предложил свой вариант генетического кода, который оказался неправильным».

## ДОЛГИЙ СБОР УРОЖАЯ

Попробуем проследить пройденный путь.

А. Левенгук чисто случайно обнаружил микроорганизмы. Создатели клеточной теории работали, изучая реальные клеточные структуры. Микробиологи ставили эксперименты с реальными возбудителями инфекционных заболеваний. Г. Менделю помогли открыть его законы растения гороха. Фр. Мишер выделил свой «нуклеин» (будущую ДНК) из ядер лейкоцитов. Т. Г. Морган и его сотрудники почти все свои результаты получили, используя мутантные формы дрозофилы. М. Вилкинс и его талантливая сотрудница Розалинд Франклин (1920–1958) снимали рентгенограммы образцов ДНК, выделенной из тимуса.

А вот Дж. Уотсон, Фр. Крик и Г. А. Гамов обошлись безо всяких экспериментов на живом материале. Когда они поняли, что последовательность оснований в ДНК представляет собой закодированный текст, ни одного реального текста перед их глазами не было. Тем не менее, им удалось найти совершенно неожиданное решение загадки, которая оставалась неразгаданной в течение 90 лет (считая от выдвижения Г. Менделем гипотезы о наследственных факторах).

Вместе с тем полученные ими результаты породили множество новых достижений, что как раз характерно для наиболее ценных открытий.

Этих достижений было столь много (причём исключительно важных), что придётся дать лишь их весьма краткое и далеко не полное описание.

1. Решение проблемы копирования ДНК. На бумаге просто. Но возникает серьёзная топологическая проблема. Чтобы развести в стороны две цепи ДНК, нужно эти длинные цепи сначала раскрутить. Как выяснилось, можно не раскручивать, но одну из новых цепей синтезировать короткими отрезками, а потом их «сшивать».

2. Открытие богатого набора ферментов, необходимых для катализа многих процессов, связанных с функционированием ДНК: ДНК-полимераза, ДНК-лигазы. Особенно важную функцию выполняет ДНК-зависимая

РНК-полимераза. В присутствии этого фермента по одной из цепей двуспиральной ДНК синтезируется комплементарная ей цепь РНК, которая далее уходит из ядра в цитоплазму и там используется для синтеза соответствующих белков. Эту РНК называют информационной РНК или мессенджер-РНК (сокращенно мРНК).

3. Открытие рибосом, изучение их структуры и функций. Это очень мелкие субклеточные структуры, которые даже при самом сильном увеличении оптического микроскопа видны как маленькие точки. Однако в 50-е гг. были сконструированы ультрацентрифуги, и стало возможным проводить фракционирование различных субклеточных структур методом дифференциального центрифугирования. В частности, удалось выделить фракцию очень малых по размеру субклеточных частиц, состоящих из РНК и белка. Они и были названы рибосомами. Довольно быстро выяснилось, что функцией рибосом как раз и является синтез белков, аминокислотная последовательность которых соответствует генетической информации, содержащейся в мРНК.

4. Генетический код. Представить себе, что цепь синтезируемого белка могла бы идти вдоль цепи мРНК, нарастая каждый раз на одну аминокислоту по прохождении трёх нуклеотидов в цепи мРНК, невозможно по очевидным геометрическим причинам. Намного более перспективной была выдвинутая в середине 1950-х годов гипотеза о возможном существовании набора молекул-адаптеров – молекул, у которых на одном конце расположен триплет оснований, комплементарный определённому триплету оснований мРНК (так называемый антикодон), а на другом конце – нужная аминокислота (определяемая генетическим кодом, который к тому времени ещё не был расшифрован). При этом мРНК, отбирая последовательно адаптеры, способные к образованию специфических водородных связей между кодоном и антикодоном, могла бы обеспечить формирование растущей цепи белка с аминокислотной последовательностью, фактически представленной в закодированном виде в последовательности тринуклеотидов в мРНК. Такие молекулы-адаптеры действительно были обнаружены в составе клеток. Это были короткие цепочки РНК, содержащие в нужном месте цепи свой специфический антикодон и способные к образованию аминокислот-аминоацил-аденилатного комплекса с той самой аминокислотой, которая должна будет, в соответствии с генетическим кодом, оказаться в составе растущей цепи белка. Эти относительно короткие цепочки РНК (в несколько десятков нуклеотидов) были названы транспортными РНК (или тРНК). Иными словами, соответствие между антикодоном в составе каждой тРНК и той аминокислотой, с которой она способна формировать аминокислот-аминоацил-аденилатный комплекс – это и есть генетический код.

Реально этот код сумели расшифровать американские биохимики Маршалл Ниренберг (1927–2010) и Дж. Генрих Маттеи (1929 г. рожд.). Из клеточной массы бактерий *E. coli* они приготовили так называемую бесклеточную среду – они изымали из этой среды ядра и всё, что только возможно, следя только за тем, чтобы эта среда сохраняла способность синтезировать белки. Понятно, что там должны обязательно сохраняться рибосомы, должен сохраняться весь набор тРНК и вся система образования аминокислот-аминоацил-аденилатных комплексов. Но это получалось автоматически – без этих

компонентов синтез белка был бы невозможен. После этого они в качестве аналога мРНК ввели в эту систему искусственно синтезированный полирибонуклеотид, содержащий в качестве оснований исключительно урацил (сокращенно U – в РНК это аналог тимина). И вслед за этим в «бесклеточной системе» стал идти синтез полифенилаланина. Триплет UUU оказался кодовым словом для аминокислоты фенилаланина.

Далее, используя ряд хитростей, в том числе в изготовлении искусственных полирибонуклеотидов, учёные установили значения всех 64 кодовых слов.

Важен ещё один момент. Если при приготовлении бесклеточной среды М. Ниренберг и Дж. Г. Маттаи удаляли из неё всё, что никак не сказывается на способности системы к синтезу белков, то позднее они заинтересовались тем, что же оказалось сохранено. И по ходу этого анализа обнаружили в составе бесклеточной системы, с которой они работали, семейство белков, которые были названы ими (pH 5)-ферментами. В их отсутствие система теряла способность к синтезу белков. Впоследствии оказалось, что эти ферменты служат катализаторами образования специфических аминокациладенилатных комплексов тРНК. Далее их стали именовать тРНК-синтетазами. Таким образом, именно эти ферменты специфически присоединяют нужную аминокислоту к каждой тРНК, содержащей соответствующий антикодон. Иными словами, генетический код фактически определяется специфичностью всего набора тРНК-синтетаз.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ещё раз оглянемся назад.

Иной раз создаётся впечатление, что комплементарность оснований в двух цепях ДНК Дж. Уотсон и Фр. Крик просто нарисовали на бумаге и обрадовались собственной идее. А далее, в течение значительного времени, эту их идею рассматривали только как гипотезу. И идею Г. А. Гамова о существовании генетического кода также можно было рассматривать как весьма остроумную идею. Но вот М. Ниренберг и Дж. Г. Маттеи ввели в бесклеточную систему поли-U, и система, заранее, никак не «заточенная» под идеи Дж. Уотсона, Фр. Крика и Г. А. Гамова, дала ответ в виде синтеза полифенилаланина.

А далее были сходным образом расшифрованы остальные 63 кодовых слова. И что ещё более важно – впоследствии было получено огромное количество данных, позволивших сделать вывод о том, что генетический код, первоначально установленный для клеток *E. coli*, имеет полностью универсальный характер. Это стало одним из самых убедительных доказательств единства живой природы, при всём её невообразимом многообразии.

К настоящему времени уже накоплена огромная библиотека генетических текстов, куда входят немалое количество геномов человека; известны геномы живых организмов, находящихся на самых разных ветвях различных царств живой природы.

Изучая многие сложнейшие внутриклеточные процессы во всей их взаимосвязи и взаимозависимости, мы где-то в подсознании всегда помним, что всё это в генетических текстах уже записано. Осталось всего ничего: в этих текстах разобраться.

Может быть, придёт пора человеку и самому сочинять функционально осмысленные генетические тексты. Биологический мир (не в последнюю очередь, микромир) поистине неисчерпаем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Крюи П. де.* Охотники за микробами. Пер. с англ. О. Колесников. М.: АСТ, 2017. 480 с.
2. *Франк-Каменецкий М. Д.* Самая главная молекула. М.: Наука, 1983. 160 с.
3. *Франк-Каменецкий М. Д.* Королева живой клетки: От структуры ДНК к биотехнологической революции. М.: АСТ-Пресс Книга, 2010. 272 с.
4. *Шредингер Э.* Что такое жизнь с точки зрения физики? Пер. с англ. А. Малиновский. М.: РИМИС, 2009. 176 с.
5. *Шноль С. Э.* Герои, злодеи, конформисты отечественной науки. М.: Либроком, 2010. 720 с.

Статья поступила в редакцию 17.01.2020.

## HISTORY OF DEVELOPMENT OF THE BIOLOGICAL MICROWORLD

**Vsevolod V. Borisov**

---

Moscow, Russian Federation

vsvasbor@yandex.ru

DOI: 10.19181/smtp.2020.2.1.7

**Abstract.** The history of modern biology may be considered to begin with the penetration of scientists to biological mini-world, formed by microorganisms, cells and sub-cellular entities. The main problem to be solved was the nature of biological (genetic) heredity. In the middle of the 19th century a conception was put forward about presence in living organisms of hereditary factors, later referred as genes, whose nature for a long period remained unknown.

A significant progress was achieved with elaboration of the chromosomal theory of heredity based on the presence in cell nuclei of sub-cellular structures – chromosomes. In further search of hereditary agents the plausible candidate seemed to be a polymer chemically identified as deoxyribonucleic acid (DNA). But no fantasy was enough to establish any connection of DNA with phenotypical features of living organisms. In 1953 James Watson and Francis Crick in the process of construction of space model of DNA molecule succeeded to reveal a mechanism of copying non-regular sequences of four heterocyclic bases present as one per monomer in DNA. It was suggested that these sequences might be recognized as a hereditary information. But the real essence of heredity happens to be found not so in copying as in coding. This revolutionary idea was soon (in 1954) put forward by a physicist George Gamow who suggested that a sequence of bases in DNA is a genetic text and that living cells possess a genetic code which in fact is a mechanism of transformation of sequences of triplets of DNA monomers (the “letters” of genetic text) to amino acid sequences of a multitude of various proteins which are the main functional molecules of the living nature. Now a plenty of genetic texts were elucidated which made it possible for researchers to achieve a new level of knowledge about living nature.

**Keywords:** biological mini-world; cell theory; heredity; chromosomes; genes; DNA; genetic code.

**For citation:** Borisov, V. V. (2020). History of development of the biological microworld. *Science management: theory and practice*. Vol. 2. No. 1. P. 152–178.

DOI: 10.19181/sntp.2020.2.1.7

## REFERENCES

1. Kruif, P. de. (2017). *Okhotniki za mikrobami* [Microbe Hunters]. Transl. from English by O. Kolesnikov. Moscow: AST. 480 p. (In Russ.).
2. Frank-Kamenetskii, M. D. (1983). *Samaya glavnaya molekula* [The most important molecule]. Moscow: Nauka. 160 p. (In Russ.).
3. Frank-Kamenetskii, M. D. (2010). *Koroleva zhivoi kletki: Ot struktury DNK k biotekhnologicheskoi revolyutsii* [Queen of the living cell: From the structure of DNA to the biotechnological revolution]. Moscow: AST-Press Book. 272 p. (In Russ.).
4. Schroedinger E. (2009). *Chto takoe zhizn' s tochki zreniya fiziki* [What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell]. Transl. from English by A. Malinovskij. Moscow: RIMIS. 172 p. (In Russ.).
5. Shnol, S. E. (2010). *Geroi, zlodei, konformisty otechestvennoi nauki* [Heroes, villains, conformists of a domestic science]. Moscow: Librocom. 720 p. (In Russ.).

*The article was submitted on 17.01.2020.*