

НАУЧПОП ДЛЯ ВСЕХ

ДВОЙНАЯ СПИРАЛЬ

ЗАБЫТЫЕ
ГЕРОИ СРАЖЕНИЯ

ЗА
ДНК

ГАРЕТ
УИЛЬЯМС

Научпоп для всех

Гарет Уильямс

**Двойная спираль. Забытые
герои сражения за ДНК**

«Издательство АСТ»

2019

УДК 575(091)
ББК 28.04

Уильямс Г.

Двойная спираль. Забытые герои сражения за ДНК /
Г. Уильямс — «Издательство АСТ», 2019 — (Научпоп для всех)

ISBN 978-5-17-119675-2

История ДНК — это сага, полная блестящих научных открытий, невероятных случайностей, грубых ошибок. Она начинается с обнаружения нуклеина в конце 1860-х годов и заканчивается публикацией книги Джеймса Уотсона «Двойная спираль» в 1968 году. За эти 100 лет появились Нобелевская премия, антибиотики, рентгеновская кристаллография, радар и атомная бомба, не говоря уже о том, что прошли две разрушительные мировые войны, — и каждое из этих событий повлияло на открытие ДНК. Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик разгадали загадку двойной спирали, но Гарет Уильямс показывает, что их вклад был последним кусочком гигантского пазла, который собирали несколько десятилетий многие забытые историей ученые. Эта книга об одном из величайших триумфов современной науки и людях, разобравшихся в составе и структуре этой загадочной молекулы. В формате PDF А4 сохранен издательский макет.

УДК 575(091)
ББК 28.04

ISBN 978-5-17-119675-2

© Уильямс Г., 2019
© Издательство АСТ, 2019

Содержание

Хронология	6
Кто есть кто	9
Предисловие	14
Глава 1	17
Глава 2	23
Глава 3	32
Конец ознакомительного фрагмента.	40

Гарет Уильямс

Двойная спираль. Забытые герои сражения за ДНК

Gareth Williams

UNRAVELLING THE DOUBLE HELIX

The Lost Heroes of DNA

© Gareth Williams 2019

© Иллюстрации. Ray Loadman

© Оформление, перевод на русский язык. ООО «Издательство АСТ», 2022

* * *

*С любовью и благодарностью
Каролине, Тиму, Джо и Тессе
За то, что терпели меня, пока я занимался еще одной книгой*

*Дороти Стрэнжвэйс
За то, что подала мне идею за чаем на Хартингтон Гров*

*Гордону «Доку» Райту
За то, что помог мне удержаться на плаву в Кембридже в 1971–
1974 годах*

*Мы все стоим на плечах друг друга.
Розалинд Франклин, март 1953 года.
Тогда она услышала, что Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик вывели
структуру двойной спирали ДНК*

*Наука, которая не решается забыть своих основателей, погибла.
Альфред Норт Уайтхед, сентябрь 1916 года.
Речь, обращенная к Британской ассоциации содействия развитию
науки*

Хронология

1833 Роберт Броун описывает ядра в клетках орхидей.

1866 Грегор Мендель публикует «Опыты над растительными гибридами».

1868 Фридрих Мишер открывает нуклеин (ДНК) в клетках гноя.

1878 Альбрехт Коссель выделяет «дрожжевой нуклеин» (впоследствии было показано, что это РНК).

1880 Вальтер Флемминг описывает нуклеиновые нити, образующиеся из хроматина во время деления клетки (митоза) у саламандр.

1882 Флемминг выдвигает гипотезу об идентичности хроматина и нуклеина.

1885 Коссель выделяет два основания – гуанин и аденин – из нуклеина тимуса (зобной железы), а позднее – тимин (1893 год), цитозин (1894 год) и урацил (1900 год).

1888 Вильгельм Вальдейер переименовывает нити Флемминга в «хромосомы».

1889 Рихард Альтманн переименовывает нуклеин в «нуклеиновую кислоту».

1900 Труды Менделя заново открываются Карлом Корренсом, Хуго де Фризом и Эрихом фон Чермаком.

1903 Уолтер Саттон формулирует «хромосомную теорию наследственности».

1904 Уильям Бэтсон начинает отстаивать принципы Менделя и вводит термин «генетика».

1909 Вильгельм Иогансен вводит термины «ген», «генотип» и «фенотип».

Феб Левен идентифицирует сахар в дрожжевой нуклеиновой кислоте (РНК) как рибозу.

1912 Левен выдвигает предположение, что нуклеиновые кислоты представляют собой маленькие «тетрануклеотиды», содержащие по одному все четыре основания.

Макс фон Лауэ делает первый рентгеновский снимок кристалла.

1914 Лоренс Брэгг формулирует закон Брэгга о рентгеновской кристаллографии; совместно со своим отцом Уильямом разрабатывает «новую кристаллографию».

1915 Томас Хант Морган публикует книгу «Механизм менделевской наследственности», описывающую мутации у дрозофил.

1927 Фред Гриффит демонстрирует, что мертвые бактерии-пневмококки могут трансформировать (изменять генетически) живые пневмококки при их инъекции в живых мышей.

1928 Левен и Коссель заявляют, что гены состоят из белка, а не из нуклеиновой кислоты.

1929 Левен идентифицирует сахар в тимусной нуклеиновой кислоте (ДНК) как дезоксирибозу.

Мартин Доусон из лаборатории Освальда Эвери в Рокфеллеровском университете подтвердил данные Гриффита о трансформации пневмококков, также на живых мышах.

1931 Доусон и Ричард Сиа получают трансформацию в искусственных условиях (*in vitro*).

1932 Лионель Эллоуэй в лаборатории Эвери выделяет «трансформирующее начало», ответственное за трансформации, но не может описать его с химической точки зрения.

1937 Торбьёрн Касперссон выводит, что молекулы ДНК представляют собой очень длинные тонкие цилиндры и что они гораздо больше, чем один «тетрануклеид».

1938 Флоренс Белл делает рентгеновские снимки ДНК; вместе с Биллом Астбери она высказывает предположение, что основания в молекуле ДНК уложены друг на друга «как стопка монет».

1940 Колин Маклауд из лаборатории Эвери выявляет ДНК в «трансформирующем начале», но не идет дальше этого наблюдения.

1941 Альфред Мирски выделяет «хромозин» (ДНК со связанным белком) из клеточных ядер.

1942 Маклин Маккарти и Эвери демонстрируют, что «трансформирующее начало» состоит из ДНК с очень небольшим содержанием контаминирующего белка.

1944 Эрвин Шрёдингер в своей книге «Что такое жизнь?» выдвигает предположение, что гены представляют собой «апериодические кристаллы».

Эвери, Маклауд и Маккарти публикуют свою эпохальную работу, демонстрирующую, что ДНК является «трансформирующим началом» и генетическим материалом в пневмококках.

Мирски настаивает, что белок, а не ДНК, лежит в основе трансформации и является генетическим материалом.

1947 Роллин Хотчкисс демонстрирует, что ДНК содержит неравные количества четырех оснований, таким образом исключив возможность гипотетического тетрануклеотида.

Андре Буавен доказывает, что ДНК трансформирует также другие бактерии (*E. coli*).

Мэссон Гулланд выдвигает предположение, что молекула ДНК удерживается благодаря водородным связям между основаниями.

Аспирант Гулланда Майкл Крит выдвигает гипотезу о том, что ДНК состоит из двух прямых нитей ДНК, соединенных водородными связями между основаниями в противоположных нитях.

1948 Эрвин Чаргафф сообщает о том, что количества аденина и тимина равны друг другу, так же как равны друг другу количества цитозина и гуанина, в разных источниках ДНК.

Лайнус Полинг открывает альфа-спираль, которая играет главную роль в формировании молекул белка.

1949 Свен Ферберг определил, что основания лежат перпендикулярно к остову ДНК, и выдвинул гипотезу об однонитевой спиральной структуре ДНК.

1950 Рэй Гослинг из Королевского колледжа делает рентгеновский снимок, на котором видна правильная «кристаллическая» форма ДНК (А-форма).

1951 *Январь*: Розалинд Франклин устраивается в Отделение биофизики Королевского колледжа, чтобы работать над рентгеновским анализом структуры ДНК.

Май: Уилкинс демонстрирует кристаллическую структуру ДНК на встрече в Неаполе и вдохновляет Джима Уотсона разобраться в ее строении.

Элвин Бейтон из Лидса делает рентгеновский снимок, на котором видны спиральные характеристики ДНК (В-форма). Снимок игнорируется.

Июль: Уилкинс демонстрирует структуры ДНК на заседании в Кембридже, и Франклин советует ему прекратить работать над ДНК.

Алек Стокс из Королевского колледжа прогнозирует рентгенограмму спиральной молекулы.

Октябрь: Джим Уотсон начинает работать с Фрэнсисом Криком в Кавендишской лаборатории в Кембридже и убеждает его заняться поисками структуры ДНК.

Ноябрь: Уилкинс встречается с Уотсоном и Криком и говорит им, что наиболее вероятная структура содержит три спиральные нити ДНК.

Уотсон посещает коллоквиум в Королевском колледже, где Уилкинс и Франклин представляют свою работу по ДНК.

Брюс Фрейзер из Королевского колледжа создает модель ДНК, содержащую три спиральные нити, которую Уилкинс отвергает.

Декабрь: используя данные Королевского колледжа, Крик и Уотсон создают трехнитевую модель ДНК, которая в корне неверна; Уилкинс прекращает сотрудничество с ними.

1952 *Январь*: Франклин и Гослинг описывают А-форму и В-форму ДНК.

Апрель: Джон Гриффит в Кембридже вычисляет, что за счет водородных связей аденин будет притягиваться к тимину, а цитозин – к гуанину.

Май: Гослинг делает Фотографию 51, на которой видны спиральные характеристики ДНК (В-форма).

Июль: Франклин решает, что «кристаллическая» ДНК (А-форма) не может быть спиралью, так что Уилкинс начинает сомневаться в спиральной природе ДНК в целом.

Декабрь: Полинг предлагает модель ДНК с тремя спиральными нитями, которая также в корне неверна.

1953 Февраль: Уотсон приезжает в Королевский колледж; Уилкинс показывает ему Фотографию 51, на которой Уотсон видит диагностические признаки спиральной структуры.

Март: Франклин оставляет Королевский колледж, чтобы заняться изучением структуры вирусов в Колледже Биркбек, Лондон.

Уотсон понимает, что попарное соединение оснований на противоположных нитях – это ключ к структуре ДНК. Используя данные Франклин без ее ведома, он вместе с Криком создают двойную спираль.

Апрель: в журнале *Nature* выходят три работы по двойной спирали – Уотсона и Крика; Уилкинса *et al.*; и Франклин и Гослинга.

Июль: Уотсон и Крик публикуют в журнале *Nature* продолжение своей работы, где говорится о самоудвоении ДНК.

1958 16 апреля: Розалинд Франклин умирает от рака яичника в возрасте 38 лет.

1962 Уотсон, Крик и Уилкинс разделяют Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

1968 Уотсон публикует «Двойную спираль» (*The Double Helix*).

2001 Независимый научный суд снимает с Грегора Менделя обвинение в фальсификации своих данных.

Кто есть кто

Астбери, Уильям (Билл) (1898–1961)

Английский кристаллограф, который был заморожен «материями природы» и молекулярной структурой волокон и ввел термин «молекулярная биология». Его группа исследователей на кафедре биомолекулярной структуры Лидского университета делала ранние снимки ДНК (см. абзац об Элвине Бейтоне). Астбери полагал, что ДНК играет роль непосредственного шаблона для синтеза белка и что ее структура слишком проста, чтобы быть носителем генетической информации.

Эвери, Освальд Т. (1877–1955)

Бактериолог, биохимик и эксперт по пневмококкам – бактериям, которые вызывают долевую пневмонию. Руководил группой исследователей в Рокфеллеровском институте медицинских исследований, Нью-Йорк, которая доказала, что ДНК является «трансформирующим агентом», который может изменять генетические характеристики пневмококков в лабораторных условиях. Видный ученый, не получивший Нобелевскую премию.

Бейтон, Элвин (1919–2007)

Один из аспирантов Билла Астбери, вообще-то занимавшийся жгутиками бактерий. В мае 1951 года сделал рентгеновский снимок влажных волокон ДНК (В299), на котором виден тот же Х-образный рисунок спиральной молекулы, что и на знаменитой Фотографии 51 Рэя Гослинга, сделанной годом позже. В299 никогда не публиковался и не демонстрировался.

Бернал, Джон Десмонд (1901–1971)

Прозван «Мудрецом» за то, что он, как казалось, знает все. Харизматичный человек энциклопедических знаний, о котором невозможно рассказать в нескольких строках. Питал страсть к рентгеновской кристаллографии, женщинам, неразорвавшимся бомбам, искусству и всему, связанному с Советским Союзом. Возглавлял кафедру кристаллографии в Колледже Биркбек, Лондон, где Розалинд Франклин занималась структурой вирусов, оставив свои исследования ДНК в Королевском колледже в начале 1953 года.

Брэгг, сэр Лоренс, член Королевского общества (1890–1971)

Самый молодой в истории лауреат Нобелевской премии (в возрасте 25 лет) в области естественных наук, которую получил вместе со своим отцом в 1916 году. Сформулировал Закон Брэгга, являющийся одним из основных принципов рентгеновской кристаллографии. Профессор физики и директор Кавендишской лаборатории в Кембридже с 1938 по 1954 год. В его исследовательскую группу входил Отдел Совета по медицинским исследованиям по изучению молекулярной структуры биологических систем, возглавляемый Максом Перуцем, который привлек Фрэнсиса Крика (1949 год) и Джеймса Уотсона (1951 год).

Брэгг, сэр Уильям, член Королевского общества (1862–1942)

Один из отцов рентгеновской кристаллографии. Вместе со своим сыном Лоренсом получил Нобелевскую премию по физике в 1916 году за расшифровку структуры многих солей и минералов. Когда он занимал пост президента Королевского института в Лондоне в 1930-е, у него учились рентгеновской кристаллографии Билл Астбери и Дж. Д. Бернал.

Чаргафф, Эрвин (1905–2002)

Американский биохимик украинского происхождения и эрудит, критически относящийся к ситуации в научной среде и мире в целом. Исследуя строение ДНК из различных

источников, он заметил, что количество аденина равно количеству тимина, а количество цитозина – количеству гуанина («правило Чаргаффа»). Он весьма скептически относился к вкладу Уотсона и Крика и полагал, что его собственное открытие заслуживало Нобелевской премии.

Крит, Майкл (1924–2010)

Один из аспирантов Мэссона Гулланда из Ноттингема, чьи исследования физических и химических свойств ДНК обеспечили доказательства того, что молекула удерживается за счет водородных связей между основаниями. Крит высказал предположение в своей неопубликованной диссертации (1947 год), что ДНК представляет собой двунитевую молекулу, которая удерживается за счет водородных связей между основаниями из противоположных нитей.

Крик, Фрэнсис (1916–2004)

«Высокий, красивый и чрезвычайно английский» физик, биохимик и, в конечном счете, нейрочеловек. Будучи спасен от «невообразимо скучного» исследовательского проекта бомбой Люфтваффе, он устроился в Кавендишскую лабораторию в Кембридже, которая занималась изучением структуры белков. Там он встретил Джима Уотсона, который разжег в нем интерес к расшифровке структуры ДНК. Их работа по двойной спирали была опубликована в журнале *Nature* в 1953 году, до того, как Крик защитил свою диссертацию.

Флемминг, Вальтер (1843–1905)

Немецкий микроскопист и профессор анатомии в Кильском университете, который распознал движения хромосом во время деления клетки (которое он назвал митозом) в тканях огненной саламандры. Ввел термин «хроматин» для обозначения ярко окрашенного вещества в хромосомах и предположил, что это вещество идентично нуклеину, о котором говорил Фридрих Мишер.

Франклин, Розалинд (1920–1958)

Английский специалист по рентгеновской кристаллографии, которая при жизни была наиболее известна своими исследованиями по структуре угля и вирусов. Работая под руководством Джона Рэндалла в Отделении биофизики Королевского колледжа в Лондоне, она выявила А-форму и В-форму ДНК; ее аспирант Рэй Гослинг сделал знаменитую Фотографию 51, на которой просматривается спиральная структура В-формы. Франклин сгенерировала большую часть данных, использовавшихся Уотсоном и Криком для получения двойной спирали, и на нее смотрели как на бывшую «в двух полушагах» от того, чтобы самой расшифровать структуру.

Ферберг, Свен (1920–1983)

Шведский биохимик, изучавший рентгеновскую кристаллографию для защиты диссертации у Дж. Д. Бернала. Выявил способы соединения оснований с сахаром, дезоксирибозой и в своей неопубликованной диссертации (1949 год) выдвинул предположение о том, что ДНК является спиральной одонитевой молекулой.

Гослинг, Рэй (1926–2015)

Будучи аспирантом в Королевском колледже, работал как с Морисом Уилкинсом, так и с Розалинд Франклин. Сделал два классических рентгеновских снимка ДНК: «кристаллическое» изображение, которое вызвало у Уотсона желание разгадать структуру ДНК, и фотографию 51, подтвердившую спиральную природу молекулы. Впоследствии работал с Франклин над определением А-формы (кристаллической) и В-формы (спиральной) ДНК.

Гриффит, Фред (1879–1941)

Склонный к уединению английский бактериолог, работавший в государственной лаборатории в Лондоне; ненавидел научные конференции и редко публиковался. В 1928 году описал «трансформацию» пневмококков – первую передачу генетического материала между живыми организмами, полученную в лаборатории. Эвери впоследствии показал, что ДНК является ответственным за это «трансформирующим началом».

Гулланд, Мэссон (1898–1947)

Шотландский биохимик, целью всей жизни которого было вернуться в Эдинбург профессором биохимии. Его научные интересы простирались от нуклеиновых кислот до использования шотландских водорослей для изготовления водонепроницаемой одежды. Занимая пост профессора биохимии в Шеффилде, руководил исследованием, которое показало, что молекула ДНК удерживается за счет водородных связей между основаниями.

Коссель, Альбрехт (1853–1927)

Немецкий биохимик и человек принципа, который посвятил свою карьеру поиску структурных элементов («кирпичиков») больших биологически значимых молекул, в том числе нуклеиновых кислот. Получил Нобелевскую премию по химии (1910 год), преимущественно за свои работы по белкам, связанных с ДНК в ядре. В своей основной книге (опубликованной посмертно) о компонентах ядра он сделал вывод, что ДНК играет меньшую роль, чем белки, чем помог подорвать интерес к ее роли в наследственности.

Левен, Феб (1869–1940)

Родившийся в России американский биохимик, работавший в Рокфеллеровском университете с 1915 года до дня своей смерти. Плодовитый исследователь, не оставивший без внимания ни одного раздела биохимии. Прodelал основополагающую работу по компонентам ДНК и написал оказавшую значительное влияние книгу «Нуклеиновые кислоты» (1928 год). Пришел к убеждению, что ДНК состоит из повторяющихся элементов, содержащих по одному из четырех оснований. Эта «тетрануклеотидная гипотеза» подразумевала, что структура ДНК является слишком примитивной, чтобы быть носителем генетической информации, – это убеждение более 30 лет тормозило исследования ДНК.

Маклауд, Колин (1909–1972)

Родившийся в Канаде физик и бактериолог, работавший вместе с Освальдом Эвери в Рокфеллеровском университете (1939–1941 годы) над «трансформирующим началом», которое могло изменить генетические характеристики пневмококков. Обнаружил, что трансформирующее начало содержит дезоксирибозу – сахар, характерный для ДНК, – но ему не удалось развить эту идею. Выступал в качестве соавтора Эвери в работе (1944 год), демонстрировавшей, что трансформирующим началом являлось ДНК и что, следовательно, именно ДНК являлось генетическим материалом у пневмококков.

Маккарти, Маклин (1911–2005)

Американский физик, биохимик и бактериолог, устроившийся вслед за Маклаудом в лабораторию Эвери в Рокфеллеровском университете. Провел ключевые эксперименты, доказавшие, что ДНК являлось трансформирующим началом, а следовательно – генетическим материалом в пневмококках; третий автор эпохальной работы Эвери 1944 года. Многие считали его «ученым для ученых».

Мендель, Грегор (1822–1884)

Монах и впоследствии настоятель Августинского аббатства святого Томаша в Старе Брно, Австрийская империя (теперь – город Брно в Чешской Республике). Отличался широким кругом исследовательских интересов, особенно в области метеорологии и растениеводства. В своей книге «Опыты над растительными гибридами» (1866 год) сформулировал основные законы наследственности на основании семи лет наблюдений за садовым горошком. Работа Менделя оставалась незамеченной до 1900 года, когда она была заново открыта практически одновременно тремя учеными-ботаниками; в разгоревшемся впоследствии ожесточенном споре высказывались обвинения, что Мендель сфальсифицировал свои результаты.

Мишер, Фридрих (1844–1895)

Швейцарский доктор, вынужденно ставший биохимиком, поскольку глухота помешала ему заниматься врачебной практикой. В 1868 году обнаружил неизвестное ранее соединение в лейкоцитах, полученных из гнойных повязок. Мишер продемонстрировал, что соединение было кислотным, с большим содержанием фосфора и поступало из ядер клеток – поэтому он назвал его «нуклеин» (от лат. *nucleus* – «ядро»), но утверждал, что эта субстанция не играет никакой роли в наследственности. Нуклеин был впоследствии переименован в «тимонуклеиновую кислоту», а затем – в «дезоксирибонуклеиновую кислоту» (ДНК).

Мирски, Альфред (1900–1974)

Американский биохимик и эксперт мирового уровня по нуклеиновым кислотам. Выделил «хромозин» из клеточных ядер как белые волокна, которые могли накручиваться на стержень, как сахарная вата, и показал, что хромозин состоит из ДНК и связанного с ней белка. Мирски был убежден, что гены могут состоять только из белка, и всего себя посвятил нападкам на доказательства Эвери и других, что генетическим материалом является ДНК.

Морган, Томас Хант (1866–1945)

Американский зоолог и генетик, первоначально скептически относившийся к результатам Менделя и роли хромосом, но впоследствии изменивший свое мнение после собственных экспериментов по наследованию мутаций у плодовой мушки – дрозофилы. Руководил исследованиями в «Мушиной комнате» Колумбийского университета в Нью-Йорке; выступал одним из соавторов книги «Механизм менделевской наследственности» (1915 год) и стал первым лауреатом Нобелевской премии по генетике (1933 год).

Полинг, Лайнус (1901–1994)

Американский химик, борец за мир, эрудит и публичный человек, о котором было сказано: «Его имя будут помнить до тех пор, пока будет существовать наука химия». Написал приобретшую популярность книгу «Природа химической связи» (1939 год) и описал альфа-спираль, которая определяет форму белков; кроме того, выдвинул, к сожалению, ошибочную гипотезу о структуре ДНК (1952 год). Получил Нобелевскую премию по химии (1954 год) и Нобелевскую премию мира (1962 год).

Рэндалл, Джон (1905–1984)

Английский физик и ведущий изобретатель резонансного магнетрона – революционного элемента радара, который сыграл решающую роль в победе в воздушных и морских сражениях во время Второй мировой войны. Основал (1946 год) и возглавил отделение биофизики в Королевском колледже, Лондон, где Морис Уилкинс (в прошлом – его аспирант) и Розалинд Франклин независимо друг от друга занимались структурой ДНК. Стиль руководства Рэндалла описывали как «наполеоновский» в соответствии с принципом «Разделяй и властвуй», что препятствовало сотрудничеству Уилкинса и Франклин.

Саттон, Уолтер (1877–1916)

Американский хирург, защитивший диссертацию по теме деления клетки у кузнечиков, пока не забросил генетические исследования ради клинической практики. Сформулировал «хромосомную теорию наследственности», согласно которой выявленные Менделем «факторы» наследственности находятся в хромосомах.

Вавилов, Николай Иванович (1887–1943)

Русский ботаник и генетик, который считается по всему миру одним из величайших русских ученых. Прославился своей работой по генетике пшеницы и попытками увеличить ее урожай, руководствуясь принципами Менделя. Пал жертвой Трофима Лысенко, третьесортного исследователя и первоклассного политикана, презиравшего менделизм и классическую генетику. В 1940 году Вавилов был арестован во время экспедиции по сбору растений; его судьба стала известна лишь после войны.

Уотсон, Джеймс Д. (Джим) (родился в 1928 году)

Вундеркинд, обладавший энциклопедическими знаниями в сфере орнитологии; поступил в университет в 15 лет и получил докторскую степень в 23 года. Книга Эрвина Шрёдингера «Что такое жизнь?» вдохновила его понять суть гена, а речь Мориса Уилкинса о кристаллической природе ДНК – разобраться в структуре ДНК. Устроившись на работу в Кавендишскую лабораторию в Кембридже в 1951 году, убедил Фрэнсиса Крика сосредоточиться на расшифровке структуры ДНК. Уотсон обнаружил ключевые связи, соединяющие основания двух нитей ДНК, что непосредственно указывало на структуру двойной спирали. Стал лауреатом Нобелевской премии (1962 год) совместно с Криком и Уилкинсом и написал вызывающую вопросы книгу «Двойная спираль» (1968 год).

Уилкинс, Морис (1916–2004)

Английский физик, ровесник Фрэнсиса Крика. После войны работал над экранами радиолокаторов (в качестве аспиранта Джона Рэндалла) и атомной бомбой, стал заместителем Рэндалла в Отделении биофизики в Королевском колледже. Изучал ДНК как волокна и в головках сперматозоидов, используя оптические методы и рентгеновскую дифракцию. Описание Уилкинсом кристаллической структуры ДНК заинтриговало Джима Уотсона и вдохновило его расшифровать структуру этой молекулы. Уилкинс стал лауреатом Нобелевской премии (1962 год) совместно с Уотсоном и Криком. Но были ли правы издатели его автобиографии, снабдив ее подзаголовком «Третий человек двойной спирали»?

Предисловие

Не «еще одна книга»

Никогда не рекомендуется начинать с признания, но мне придется сознаться, что не я первый взялся за эту тему. Книгами о ДНК, среди которых будет и пара бестселлеров, легко можно уставить двухметровую полку. Зачем вам тогда сопровождать меня по настолько проторенной дорожке?

Я мог бы попытаться привлечь вас «уникальными торговыми предложениями», которым издатели придают большое значение. Пока не выходило ничего похожего на эту книгу, это правда. Она представляет собой не столько историю исследования молекулы, сколько истории людей, которые оказались с этим связаны и которые были различным образом очарованы, соблазнены или разъярены. Период, которому посвящена книга, – первые 85 лет ДНК – также необычен, поскольку он заканчивается открытием двойной спирали. Знаменитая работа Уотсона и Крика взмыла на научный небосвод за десятилетие до того года, когда (если верить Филипу Ларкину) начались сексуальные отношения. Это означает, что ДНК родилась в 1868 году, гораздо раньше, чем я (и, возможно, вы) ожидали. Разгадка двойной спирали является одной из самых блестящих драгоценностей на платье науки XX столетия, но это лишь один из эпизодов в длинном, все громче бурлящем потоке открытий; игнорировать все, что предшествовало этому эпизоду, будет так же неразумно, как вырвать самый яркий бриллиант из королевских регалий и закрыть глаза на остальное.

Если вас интересует, как и почему была написана эта книга, я могу сказать, что она возникла в результате незнания, любопытства и пары случайных встреч. Как и все остальные, я полагал, что знал историю ДНК. Я прочел книгу Джеймса Уотсона «Двойная спираль» в довольно нежном возрасте и сразу почувствовал себя зрителем одного из величайших научных шоу столетия. Это была захватывающая книга с увлекательным сюжетом, написанная настоящим нобелевским лауреатом, и я жадно глотал каждый ее атом: два молодых героя вовлечены в гонку за великолепным призом, в которой все достается победителю; своего рода злодей (ужасно талантливая, но колючая «Рози» Франклин); и какое-то предательство с намеком на шпионаж. Промелькнули и картины того, что двигало великим ученым: длинные летние дни в Кембридже были наполнены теннисом, вечеринками и красивыми девушками, но ночами Уотсону снились молекулярные структуры. Он рассказывает свою историю со смесью непринужденности и напряженного возбуждения и заканчивает тем, что в свой 25-й день рождения он стал «слишком стар, чтобы быть необычным».

Я был всего на несколько лет младше Уотсона, когда поступил в Клэр-колледж в Кембридже осенью 1971 года, чтобы изучать медицину. Мой экземпляр «Двойной спирали» был вместе со мной, возможно, в надежде, что он наладит для меня связь с тем блеском и эмоциональным подъемом, какими было проникнуто пребывание Уотсона в Кембридже. Тень двойной спирали все еще ясно прослеживалась через 18 лет после ее открытия. Уотсон был научным сотрудником в Клэр-колледже; Кавендишская лаборатория, где все произошло, располагалась по дороге в секционный зал в Анатомическом отделении; а неподалеку был *Eagle* – паб, куда Крик однажды влетел в обеденное время, чтобы рассказать всем, что они с Уотсоном раскрыли тайну жизни.

Но удивление поджидало меня позже, когда на первом курсе я пил чай вместе с Дороти Стрэнжвэйс, старым другом семьи. Дороти была олицетворением Кембриджа и научной среды: некогда работавшая в Ньунхэм-колледже и занимавшаяся исследованием культуры тканей

трезвомыслящая старая дева, которая не обратила бы ни малейшего внимания на то, что ее называют синим чулком. На пенсии она стала мягче и была олицетворением благодушия до тех пор, пока я не упомянул источник моего вдохновения. «Эта ужасная книга! – оборвала она. – Тот человек не должен был ее писать, а им не стоило ее публиковать».

Я был одновременно сбит с толку и заинтригован, но она твердо перевела разговор на другую тему. Вопрос никогда больше не поднимался, и я давно забыл этот случай, а через 14 лет услышал, что Дороти умерла. Потом, спустя 30 лет, я вновь столкнулся с Уотсоном, Криком и Франклином, когда читал книгу об истории борьбы с полиомиелитом. Для меня стало неожиданностью, что все они занимались структурой вирусов; последние работы Франклина, опубликованные посмертно, были посвящены кристаллографии полиовируса.

Встреча со знакомыми персонажами вне контекста заставила меня взглянуть на них свежим взглядом. Я перечитал «Двойную спираль» впервые с 1971 года – и пожалел, что не упросил Дороти Стрэнвэйс рассказать мне больше. Автобиографии Фрэнсиса Крика и Мориса Уилкинса («третьего человека двойной спирали») были менее возмутительными, но все же казались односторонними. Безвременная трагическая смерть украла у Розалинд Франклин возможность закончить свои работы, сидя за столом, не говоря уж о том, чтобы начать собственную автобиографию, но другие попытались написать ее историю за нее – и стереть память о непривлекательной токсичной «Рози», изображенной Уотсоном в «Двойной спирали». Было очевидно, что под действием сильных страстей эти увлекательные воды были взбаламучены и основательно загрязнены.

Когда я попытался выяснить, откуда взялась сама двойная спираль, я быстро понял, как мало я знал. За первые 85 лет ДНК появилась Нобелевская премия, антибиотики, рентгеновская кристаллография, радар и атомная бомба, не говоря уже о том, что прошли две разрушительные мировые войны. Эти события, нанизанные, как бусины, на нить повествования о ДНК, выбраны неслучайно. Каждое из них в какой-то мере повлияло на историю ДНК.

К моему стыду, я также обнаружил, что знал мало или совсем ничего не знал о многих ученых, работа которых заполнила эти 85 лет и которые проложили дорогу к расшифровке двойной спирали. В свое оправдание скажу, что они мельком упоминались (если вообще упоминались) в большинстве классических книг о ДНК. Что с ними произошло? Некоторые были стерты из исторической памяти, потому что, как объяснил один выдающийся историк¹, все, произошедшее до 1900 года не имеет значения для «чистого знания» XX столетия. Другие пропали во тьме, когда прожектор всеобщего внимания переключился на Уотсона, Крика, Уилкинса и Франклина. И, к сожалению, почитание предшественников вышло из моды. Ньютон признавал, что видел дальше только потому, что стоял на плечах гигантов, но немногие современные исследователи достаточно внимательны, чтобы отдать должное тем, кто шел перед ними.

Некоторые из этих оставленных без внимания гигантов были истинными первооткрывателями ДНК. Они пробивались сквозь лес неизведанного в те времена, когда узкие просеки знания были немногочисленны и располагались далеко друг от друга, прокладывая путь, который шедшие за ними воспринимали как должное. Уотсон, Крик и их товарищи блестяще справились с задачей, но они занимали уникальную выгодную позицию – им оставалось сложить последние несколько деталей гигантского пазла, который несколько десятилетий собирали их предшественники.

Если вы уже знаете конец этой саги, стоит ли ее читать? Если вы станете, то найдете историю, в которой достаточно героев и злодеев, красивых научных открытий и грубых ошибок. Зрелище становится не менее эффектным, если гигантские прыжки вдохновения оказываются неудачными, причем некоторые из них красиво исполняют «чемпионы мира» в своей области.

¹ Роберт Олби, см. Olby 1974, с. xix – xxi.

И это наука без прикрас, где исследователи показаны в своей естественной среде, демонстрирующими характерные для себя модели поведения. Некоторые поступают абсолютно честно, а другие скорее напоминают Макиавелли, чем Франциска Ассизского. В некоторых случаях вам покажется сложным назвать кого-либо героем или злодеем, и ваше суждение может поменяться по ходу развития сюжета. Временами вы будете видеть научную работу в самых благородных ее проявлениях, а в другое время она превратится в мышиную возню с несколькими примечательными мышами. Некоторые из последних могут оказаться наравне с первооткрывателями полиовакцины, названными (я цитирую) «настоящими ублюдками», и вы можете начать размышлять над тем, что есть гены, которые предварительно называют *БЛЕСТЯЩИЙ* и *УБЛЮДОК* и которые расположены так близко друг к другу в геноме человека, что обычно они наследуются совместно.

Кроме того, вы перенесетесь в места, куда, возможно, не ожидали попасть. Сохо, Лондон, где микроскопист отвлекается от изучения половой жизни орхидей, чтобы выделить из живой растительной клетки крошечную линзовидную структуру, которую он называет ядром. Санаторий высоко в Швейцарских Альпах, где умирает человек, положивший начало всему этому, — не зная о сообщении в ведущем медицинском журнале США о том, что открытое им вещество может излечить болезнь, которая его убивает. Факельное шествие студентов и ученых, проходящее по извилистым улочкам Гейдельберга и приветствующее своего профессора, возвращающегося из Стокгольма с Нобелевской премией. Лаборатория в Нью-Йорке, где великолепное новое лекарство от страшной инфекции, известной как «капитан армии смерти» появилось слишком поздно. «Площадка X» и группа американских и британских физиков, которые упорно работают над «49», где «X» = Беркли, Калифорния, а «49» = плутоний для атомной бомбы. И удивительное сокровище из архивов, но не Лондона или Кембриджа: рентгеновский снимок, где виден четкий черный крест, доказывающий, что ДНК имеет форму спирали, — сделанный за год до знаменитой фотографии 51 Розалинд Франклин человеком, о котором я никогда не слышал.

Итак, вот она: история о ДНК и ее забытых героях, какой я не ожидал ее увидеть. Это очень сильная история, и собирать ее воедино было интересно, увлекательно и трогательно, а еще такая работа заставляла задуматься. Я надеюсь, что мне удалось превратить все это в увлекательное чтение, ведь оно того заслуживает.

Глава 1

Обратная перемотка

Случай № 1². Причина – пулевое отверстие в задней части черепа – как и время смерти 19-летнего мужчины вопросов не вызывало. Вместе со своим братом и отцом он был среди 8100 мужчин и мальчиков-мусульман, убитых сербскими солдатами, ворвавшимися в город Сребреницу в восточной Боснии 11 июля 1995 года.

Большую часть прошедших с тех пор лет молодой человек провел в массовом захоронении среди нескольких сотен других тел. Когда его останки были эксгумированы, скелет был собран, а небольшая часть, извлеченная из правой бедренной кости, была отправлена на генетическое тестирование. Данные анализа показали близкое соответствие другому скелету из той же погребальной ямы и одному из 100 000 образцов крови, предоставленных выжившими родственниками жертв резни.

Несколькими месяцами позже, в 19-ю годовщину зверского преступления, их мать похоронила двух своих сыновей. Она положила их рядом с мужем, чьи кости были опознаны в другой могиле 10 годами ранее.

Случай № 2³. Женщина 25 лет с сильным семейным анамнезом рака молочной железы пришла в клинику генетической консультации вместе с мужем. Они пришли за результатами ее недавнего скрининга. Доктор объяснил, что у нее точечная мутация гена, который называется *BRCA1*. Она хотела узнать, что это значит, он подробно объяснил ей. Это настолько небольшое изменение, что его легко пропустить: просто одна «опечатка» в генетическом коде у начала гена. Однако это провоцирует осложнения. После дальнейшего обсуждения она пошла домой, чтобы все обдумать.

Вернувшись через несколько дней, она сказала доктору, что решила сделать операцию по удалению обеих грудей.

Случай № 3⁴. Еще одно место массовых захоронений, проводившихся поспешно, но на этот раз в Англии. Большая часть из 188 похороненных в трех чумных ямах рядом с замком Херефорд были детьми в возрасте от 5 до 14 лет. Они умерли в конце весны 1349 года, когда Черная смерть уже убила половину населения континентальной Европы и приближалась к своему апогею в Британии.

Анализ материала, взятого из зубов нескольких скелетов в чумной яме 2, показал, что фрагменты ДНК соответствуют последовательности *Yersinia pestis*, бактерии, вызывающей бубонную чуму.

Случай № 4⁵. Яйцо было взято из гнезда рядом с руслом высохшего ручья в уезде Сися провинции Хэнань в центральной части Китая. Хотя срок годности яйца несколько истек, в его содержимом оказались фрагменты ДНК в достаточно хорошем для анализа состоянии.

² Jennings C. From Bosnia to Syria – the investigators identifying victims of genocide. Guardian, 10 Nov 2013; Emric A., Cerkez A. Bosnian Mom buries two sons 19 years after massacre. San Diego Union-Tribune, 10 July 2014.

³ Fackenthal J. D., Olopade O. I. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. Nature Reviews Cancer 200; 7:937–48. Ген BRCA1 кодирует белок, который восстанавливает разрывы ДНК, вызванные неконтролируемым клеточным делением; мутации, подобные этой, препятствуют белку выполнять свою обычную функцию и вызывают предрасположенность к раку.

⁴ Haensch S., Bianucci R., Signoli M. Distinct clones of *Yersinia pestis* caused the Black Death. PLoS Pathog 2010; 6:e1001134. doi: 10.1371/journal.ppat.101134. ДНК чумной бактерии (*Yersinia*) лучше всего сохраняется в зубах и костях своих жертв.

⁵ Wang H-L., Yan Z-Y., Jin D-Y. Reanalysis of published DNA sequences from Cretaceous dinosaur egg fossils. Mol Biol Evol

Последовательность ДНК была опубликована, что вызвало большой ажиотаж как первая попытка взглянуть на генетическое строение яйцекладущих динозавров, которые вымерли более 65 миллионов лет назад.

Эти четыре случая иллюстрируют с разных сторон огромную власть, которой наделена простая молекула: дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК. «Это заложено у меня в ДНК» стало общеупотребительным выражением. Мы считаем само собой разумеющейся научную веру в «генетический код», а именно в то, что миллионы правил, которые создают жизнь и позволяют передать ее следующим поколениям, зафиксированы в структуре этой молекулы.

Анализ ДНК – еще один предмет нашей веры. Дьявольски умные технологии, которые получили настолько широкое распространение, что больше не кажутся волшебством, позволяют амплифицировать невообразимо малое количество ДНК, вывести ее последовательность и сравнить ее с огромной библиотекой контрольных образцов. В результате, практически невидимая клеточная проба, взятая с внутренней поверхности вашей щеки, может определить, являетесь ли вы отцом своего ребенка, совершили ли преступление полвека назад и происходите ли от Чингисхана. Методы ДНК-дактилоскопии, использовавшиеся в Случае 1, также помогли установить имена и личности неизвестных солдат, павших на полях Первой мировой войны; разобраться с происхождением Этци⁶ – охотника и собирателя бронзового века, погибшего высоко в Итальянских Альпах более 5000 лет назад; и проследить масштабы скрещивания неандертальцев и *Homo sapiens* примерно за 60 000 лет до того.

Случаи 3 и 4 напоминают нам, что ДНК лежит в основе существования всех живых организмов, за исключением вирусов, которые в любом случае нельзя назвать в строгом смысле живыми и которые основаны на близком родственнике ДНК – рибонуклеиновой кислоте (РНК). Помимо возможности провести бактериологическую диагностику более чем через 650 лет после смерти, Случай 3 указывает на необычайную долговечность ДНК. Подобно Свиткам Мертвого моря, фрагменты молекулы могут сохраняться в читаемой форме на протяжении тысячелетий, а возможно и десятков тысячелетий.

Тем не менее все хорошее когда-нибудь заканчивается. ДНК не могут выжить через миллионы лет, это, к сожалению, означает, что клонированные динозавры обречены бродить по воображаемым местностям. Это также означает, что «древняя ДНК», извлеченная из ископаемого яйца динозавра, должна была попасть откуда-то еще. При более тщательном анализе оказалось, что она принадлежит менее экзотическим видам – в том числе грибку, мухам и человеку. Когда ДНК амплифицируется в лаборатории миллионы раз, артефакты появляются поразительно легко; ультрамикроскопические частицы загрязнителей – единственная спора грибка, экскременты мухи, пара чешуек перхоти – быстро отправят молекулярную палеобиологию в царство иллюзий и самообмана. Случай 4 прекрасно иллюстрирует опасность злоупотребления ДНК своей властью.

Случай 2, молодая женщина с опасной мутацией *BRCA1* – самого распространенного гена, определяющего наследственный рак молочной железы, демонстрирует нам, как сильно ДНК-революция изменила медицинскую генетику – и какой большой путь нам еще предстоит пройти. Теперь мы можем выявлять опасные мутации и указывать на них с необычайной точностью: например, мутация у молодой женщины представляет собой однобуквенное изменение, затрагивающее 5325 основание (букву в генетическом коде) гена *BRCA1*, длина которого составляет 125 951 основание и который начинается с 43 044 295-го основания 17-й хромосомы. Молекулярная генетика может не только делать прогнозы, но и давать надежду. В неко-

1997; 14:589–91.

⁶ Keller A., Graefen A., Zink A. New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. *Nature Communications* 2012; 3:698. У Этци, вероятно, были карие глаза, группа крови О и непереносимость лактозы.

торых условиях можно понять, каким образом аномальный белок, выделяемый мутировавшим геном, причиняет вред, и разработать новые препараты для коррекции этого дефекта. До сих пор, однако, эта мечта стала терапевтической реальностью лишь для нескольких заболеваний, к которым не относится наследственный рак молочной железы.

Затруднительное положение молодой женщины также обращает наше внимание на достижение, для характеристики которого недостаточно приевшихся превосходных эпитетов: побуквенная расшифровка всей последовательности ДНК (генома) *Homo sapiens*, который насчитывает 3,24 миллиарда оснований. Наша ДНК поделена на отрезки различной длины и запихана в 46 хромосом. Это просто необычайное мастерство упаковывания. ДНК общей протяженностью около трех метров каким-то образом свернута и сплющена так, чтобы поместиться в ядро одной клетки – и при этом постоянно занятые элементы клеточного механизма еще могут проникать в этот клубок и соединяться с определенными генами.

Если ДНК вытащить из ядра и разгладить все ее завитки, у молекулы все же останется запланированный извив. Это восхитительно: две элегантные спирали, которые точно соответствуют друг другу и всегда находятся на одном расстоянии, наматываясь на невидимую длинную ось. Это легендарная двойная спираль, с которой имена Уотсона и Крика связываются так же автоматически, как формула $E = mc^2$ связывается с Эйнштейном, а тоник – с джином.

И это может звучать шаблонно, но такая структура скрывает в себе ключ ко всей жизни и наследственности.

Двойная спираль: краткий интерактивный тур

Молекула ДНК выглядит как невообразимая с точки зрения архитектуры лестница в небо. Безусловно, она проделывает большой путь вверх. Если увеличить ее в масштабе до ширины винтовой лестницы в средневековой башне, – такой, как в замке, где она была открыта, – ДНК из ядра одной клетки растянется более чем на три миллиона километров, то есть в восемь раз больше расстояния до темной стороны Луны.

В этой книге еще рано начинать углубляться в недра молекулярной генетики, но приятная прогулка по короткому отрезку генома человека поможет обрисовать картину. Для начала найдите 17-й хромосому и идите вдоль нее, пока не дойдете до основания номер 43 044 295, затем вырежьте отрезок, который начинается здесь и заканчивается через 125 951 основание. Возможно, вы помните, что это ген, мутация которого приводит к наследственному раку молочной железы, *BRCA1*. Увеличьте эту последовательность до ширины средневековой винтовой лестницы, встаньте на ее конце и взгляните, как она скомпонована (Рис. 1.1).

Вы сразу же заметите, что две спирали, идущие параллельно друг другу, красивы, но неинтересны. Они обе сделаны из одних и тех же двух компонентов, соединены вместе и повторяются до бесконечности: химическое соединение, называемое «фосфат», поскольку в основе его лежит атом фосфора, и маленькая молекула сахара (дезоксирибоза), по которому названа сама ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Возможно, монотонная структура спиралей не кажется достаточно красноречивой, чтобы составить генетический код, которому как-никак нужно содержать достаточно букв для написания правил для миллионов различных молекул. На самом деле, винтовые линии играют исключительно конструктивную роль, каждая из них выполняет функцию скелета, позволяющего спирали сохранить форму. Магия двойной спирали заключается в постоянном интервале, разделяющем два спиральных остова. Если поставить молекулу вертикально, вы увидите, что пространство между спиралями заполняется горизонтальными ступеньками, расположенными через регулярные интервалы, при этом на каждый полный поворот лестницы приходится 10 ступенек. При внимательном рассмотрении вы увидите, что все ступеньки сделаны по одному замыслу, но нельзя точно предсказать, какая конструкция будет у конкретной ступеньки. Каждая ступенька состоит из двух разных частей,

каждая из которых прочно прикреплена к спиральному остову и которые соединяются в середине. Вы вскоре заметите, что есть только четыре разные половины ступеньки, при этом две из них короткие, а две – длинные. Чтобы сохранять постоянное расстояние между спиральными остовами, все ступеньки должны быть одинаковой длины. Этого можно добиться, только если делать каждую ступеньку из одной короткой и одной длинной половины ступеньки; ступенька, сделанная из двух коротких или двух длинных частей, приведет к тому, что элегантные винтовые элементы будут прогибаться или выпячиваться, нарушая всю красоту и функциональность двойной спирали.

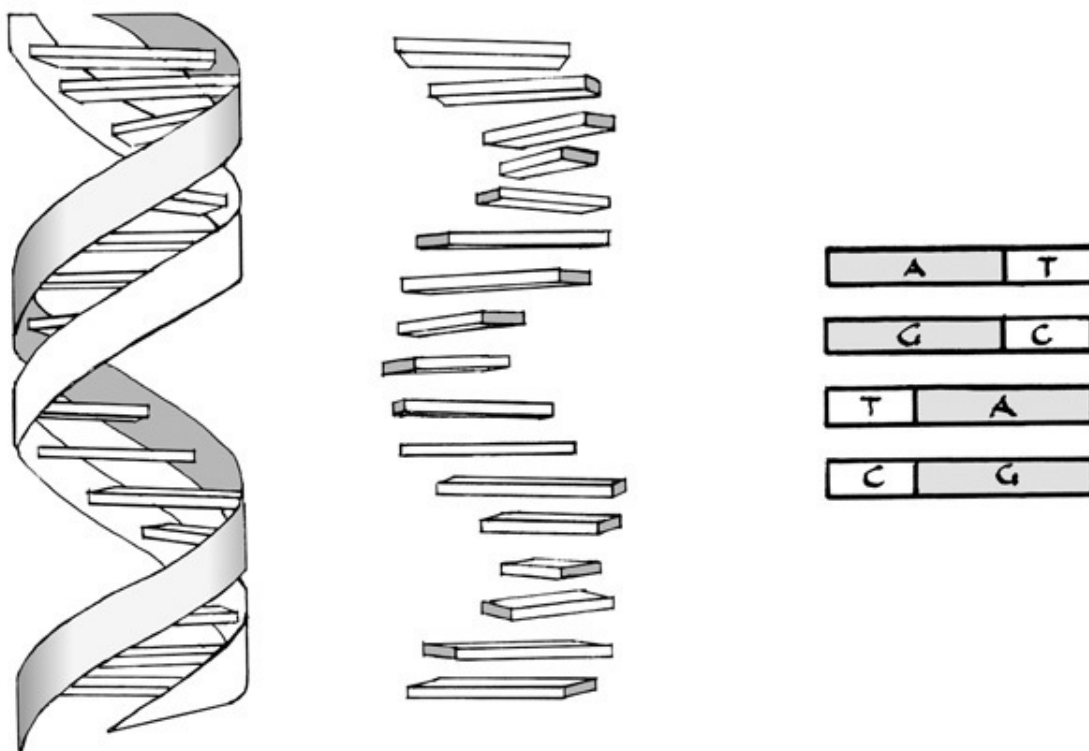


Рис. 1.1. Молекула ДНК, изображенная в виде винтовой лестницы с остовом и без него. Справа: четыре возможные ступени; А и Т всегда идут вместе, так же как С и G.

Продельвая путь по большому набору ступеней – по такому количеству, которое вы захотите рассмотреть, – вы заметите, что конструкция каждой ступени непредсказуема, но не совсем произвольна. Это потому, что молекула всегда подчиняется простому правилу: каждая из двух коротких половин ступеньки может соединяться с одной определенной длинной. Если мы обозначим (не совсем произвольно) короткие половины ступенек С и Т, а длинные половины – А и G, то А всегда соединяется с Т, а G – с С.

Из этого правила следует, что если вы видите только половины ступенек, крепящиеся к одному из спиральных остовов, то вы можете абсолютно точно предсказать, какие половины ступенек соединяются с противоположным спиральным остовом. Например, если последовательность половин ступенек с одной стороны представляет собой С, затем А, Т и, наконец, G, то с другой стороны им будут соответствовать только половины ступенек G, Т, А и С, именно в таком порядке. Половины ступенек представляют собой плоские геометрические молекулы, называемые основаниями; незыблемое правило, что С соединяется с G, а А – с Т, таким образом, называется «спариванием оснований». Открытие данного феномена было признано заслуживающим Нобелевской премии, что представляется обоснованным, поскольку этот принцип лежит в основе генетических механизмов, которые делает каждого из нас тем, кто мы есть.

Пока вы усваиваете эту информацию, вы можете взглянуть поближе на ген *BRCA1*. Поднимитесь на самый верх и встаньте на верхнюю ступеньку. Если вы боитесь высоты, не смотрите вниз: до низа более 67 километров. Теперь спускайтесь вниз по лестнице равномерно на одну ступеньку за секунду. Спуск нельзя назвать комфортным, поскольку расстояние между ступенями свыше 30 сантиметров, и чтобы дойти до низа, потребуется около 35 часов. Если начать спуск в 9 утра, то через 45 секунд после 10:28 вы будете на 5325-й ступеньке сверху. Половина ступеньки, крепящаяся к спиральному остову слева от вас, будет А, потому что такова версия *BRCA1* у тех, кому повезло. В случае молодой женщины, напряженно ожидающей, когда ей дадут заключение в клинике генетической консультации, вместо этого А было G. Это единственное отличие между теми, кому повезло и кому не повезло; каждая из остальных 125 950 ступенек абсолютно идентичны у тех и других.

Блокбастер

Двойная спираль отражает «строение дезоксирибозной нуклеиновой кислоты», как Дж. Д. Уотсон и Ф. Х. К. Крик из Кавендишской лаборатории в Кембридже предположили в своей краткой работе⁷, опубликованной в журнале *Nature* 25 апреля 1953 года. Их заявление, что такая структура обладает «новыми свойствами, которые представляют значительный биологический интерес», полностью подтвердилось. Двойная спираль и спаривание оснований произвели революцию в нашем понимании механизмов жизни и наследственности. Их открытие стало воплощением сложных задач и славных триумфов науки и считается одним из ключевых моментов в биологии.

Этот момент запечатлен на черно-белой постановочной фотографии 1950-х годов, где два исследователя показаны вместе со своим открытием. Фрэнсис Крик, еще молодой, но уже лысеющий, стоит справа, указывая на модель двойной спирали логарифмической линейкой, раздвинутой, как будто он выполняет вычисления. Напротив него сидит Джим Уотсон, неуклюжий и поразительно молодой, он смотрит на результат их работы снизу вверх, раскрыв рот, как будто фотограф велел ему смотреть на свое создание с благоговейным ужасом. А металлическое причудливое сооружение, напоминающее паука и стоящее на лабораторной скамье между ними, – это то, что обеспечило им Нобелевскую премию и почетные места среди величайших ученых всех времен.

События, приведшие к этой фотографии и статье в журнале *Nature*, начались с того, что Уотсон выявил связь, которую не заметили все остальные. Он разглядел, как два типа оснований – одно короткое, одно длинное – могут проходить через промежуток между двумя спиральными остовами и соединяться вместе, образуя одну из горизонтальных ступенек. Многие смотрели бы на такое гениальное решение как на величайшее открытие в истории ДНК. Но это также отличный пример того, как удача сопутствует подготовленному уму, и в данном случае практически вся подготовка рано развившегося блестящего ума Уотсона была проделана другими людьми. Не только тем, кто показал ему фотографию 51 с ее красноречивым спиральным рисунком, или тем, кто исправил его вычисления, чтобы соединить основания друг с другом, но всеми теми, кто разработал основы химии ДНК или отстаивал невероятное утверждение, что она может играть какую-то роль в наследственности.

Сравните это с открытием, которое как будто с неба свалилось в ум, который был совершенно не готов к этому, поскольку все только начиналось и, как после Большого взрыва, до этого момента ничего не существовало.

История ДНК начинается с блестящего молодого человека, который был близок по возрасту к Джиму Уотсону и также работал в университетском городе, средневековые здания кото-

⁷ Watson & Crick 1953a.

рого смотрели на живописную реку. На этом какое-либо сходство заканчивается. Экспериментальная база этого молодого человека довольно мрачна, в основном потому, что ему так нравилось; в наш более щепетильный век его лаборатория была бы закрыта Европейским агентством по безопасности труда и охране здоровья на рабочем месте вследствие многочисленных нарушений директивы 89/684/ЕЭС.

А его исходный материал, с которого началась вся сага о ДНК, еще менее привлекателен: сильно испачканные зловонные медицинские отходы, которые в наше время сразу отправились бы на сжигание.

Глава 2

Вначале⁸

Чрезвычайно холодное утро декабря 1868 года. Мы в Тюбингене, в самом сердце Германии, смотрим на черные воды реки Неккар. Наша наблюдательная позиция находится на втором этаже фахверкового здания *Alte Burse* на краю старого города. На протяжении трех с половиной столетий в этом помещении располагалось студенческое общежитие; теперь здесь хирургическая палата Университетской клиники. За окном суровая зима, голые ветви платанов покрыты шапками снега, а температура колеблется у отметки нуля. Внутри пациенты готовятся к приходу хирурга и снимают повязки со своей намокшей плоти.

Хирург – мастер своего дела. Если повезет, он может вырезать вам камень размером с игрушечный шарик из мочевого пузыря меньше чем за три минуты, и в два раза быстрее отрежет вам ногу. Скорость – это не только профессиональный коммерческий довод. Благодаря недавнему изобретению эфира больше не приходится жалеть, что ты не проспал всю операцию, но переливание крови все еще остается чем-то из области фантастики; пара упущенных минут на операционном столе может решить исход дела не в пользу выживания.

Хирург осматривает обнаженные раны, а затем обращает внимание на пропитанные гноем повязки, которые их покрывали. Он знает толк в гное, подобно тому, как древний прорицатель верил, что может предсказывать будущее по внутренностям жертвенного животного. «Доброкачественный» гной – бледный с относительно слабым запахом – это хороший знак; потемнение и неприятный запах указывают на то, что гной стал хуже и что пациент вскоре пойдет по тому же пути.

Хотя и был очень искусным, хирург не знал, что на самом деле происходит в гное. Это поле боя, схватка не на жизнь, а на смерть между атакующими бактериями и миллиардами белых клеток крови пациента. Хирург мог слышать о микробах, но понятие об инфекции не укоренилось у него в мозгу в течение еще 20 лет. А пока он будет поднимать на смех любого, кто дерзнет предположить, что ему следовало бы мыть руки между операциями – или даже между посещением зала для проведения вскрытий и операционной.

После прихода хирурга пропитанные гноем повязки обычно стирали или сжигали, если они уже не могли быть повторно использованы. Этим утром, однако, повязки аккуратно сложили в сторону для тихого молодого швейцарца, который надеялся стать врачом. Он их отсортирует, выбросит пахнущие особенно неприятно и отнесет остальные на вершину крутого холма, где высоко над Неккаром возвышается замок XII века с башнями. Что он там будет с ними делать – остается только гадать.

В поисках химии жизни

Фридрих Мишер⁹ родился в августе 1844 года и получил почти аристократическое воспитание в процветающем швейцарском городе Базеле. Его семейное древо было хорошо удобрено наследственным богатством, отец и дядя были влиятельными профессорами медицинского факультета в университете, самом уважаемом в Швейцарии. Молодой Фриц был особенно близок с дядей Вильгельмом Гисом, профессором физиологической патологии, который взял на себя руководство карьерой племянника.

⁸ Пространные выдержки из писем Мишера приведены в книге Дама (Dahm); оригиналы приведены в книге Miescher, *Histochemischen und Physiologischen Arbeiten*, том 1 (научная переписка) и том 2 (личная переписка)

⁹ Dahm, Miescher p. 275–6; Buess, p. 256–8.

Детство Мишера было пронизано музыкой, литературой и учеными беседами и было омрачено лишь встречей с вошью, которая своим скромным способом изменила ход развития науки. Вошь заразила парня тифом, после чего он приобрел глубокую глухоту. Он доблестно боролся со своим недугом и стал лучшим в классе медицинской школы в Базеле – только чтобы понять, что его стремление стать врачом разбилось о то, что он ничего не слышит через стетоскоп. Вильгельм Гис, обеспокоенный тем, что «значительные умственные дарования» его племянника могут пропасть даром, направил его в сторону «величия исследований» и велел ему мыслить смело. Мишер, которому было 24 года, быстро направил свой курс на лабораторную скамью и поставил перед собой задачу расшифровать химию жизни.

Было лишь одно место, куда мог пойти многообещающий юноша: Тюбинген, первая в Европе лаборатория физиологической химии. Она была недавно открыта Феликсом Гоппе-Зейлером, чрезвычайно энергичным человеком за 40, на фоне которого другие восходящие звезды выглядели довольно блекло. Гоппе-Зейлер прославился серией поразительных открытий в новой области химии белков; термины «гемоглобин» и «протеин» были введены им.

Лаборатория Гоппе-Зейлера начала свое существование в качестве кухни и прачечной замка Хоэнтюбинген, который недавно перешел к университету. Это был настоящий конвейер для людей, мечтающих стать исследователями, со всех концов Европы, все они жаждали учиться искусству и науке химии белков у самого мастера. Стиль руководства Гоппе-Зейлера не предполагал его участия в процессе; после первоначального краткого инструктажа вновь прибывшему давался проект, и он предоставлялся собственным методам. К счастью, сфера была новой, а живые организмы были битком набиты белками, ждущими своего открытия; лаборатории сопутствовал феноменальный успех.

Мишер попал в этот рассадник исследователей в октябре 1868 года. Ему было выделено место в плохо переоборудованной кухне рядом с личной лабораторией руководителя (в прошлом – прачечной) и поручено найти увлекательные белки в белых клетках крови (лейкоцитах), которые представляли собой неизведанную область для специалистов по химии белков. Гоппе-Зейлер предположил, что гной мог бы быть хорошим источником лейкоцитов и попросил своего нового стажера сообщить, когда он добьется успеха.

Мишеру потребовались недели, чтобы придумать способ извлечения лейкоцитов из пропитанных гноем повязок путем повторения циклов промывки и фильтрации. Как ожидалось, он выделил четыре новых белка – а затем открыл нечто¹⁰ столь неожиданное, что закончил свою карьеру в модной специализации «химия белков». Момент озарения может не показаться столь захватывающим: когда Мишер добавил кислоту в экстракт гноя, появился рыхлый серый осадок, а затем растаял при добавлении щелочи. Тем не менее это было поразительно, поскольку белки не реагируют подобным образом; и по некоторым причинам необычность материала заставила Мишера задуматься, не происходит ли он из ядра, округлой структуры в центре клетки, которая недавно начала вызывать интерес.

Не спрашивая Гоппе-Зейлера, Мишер прекратил поиски белков, а вместо этого сосредоточился на рыхлом осадке, который можно найти в ядрах клеток гноя. Всю зиму 1868–1869 годов он упорно работал над тем, что никогда не делалось раньше – выделение неповрежденных ядер из живых клеток. Рабочий день Мишера начинался в пять утра и зачастую продолжался до глубокой ночи; он поддерживал в своей кухне-лаборатории лютый холод, оставляя все окна открытыми, поскольку зимняя погода способствовала его экспериментам.

Извлекать ядра из клеток – все равно что доставать косточки из вишен, которые составляют менее одной тысячной их обычного размера. Современная настольная центрифуга справится с этой задачей за пару часов, но Мишеру для извлечения ядер потребовались недели. Клетки гноя аккуратно смывались с замоченных грязных повязок, фильтровались через про-

¹⁰ Dahm, p. 276–9.

стыню и отстаивались в холодном солевом растворе в течение двух недель. Цикл повторялся до получения мелкозернистого осадка из целых лейкоцитов. Мишер расщеплял их посредством промывки слабой кислотой и добавлял экстракт свиного желудка (богатого ферментами, переваривающими белки) для удаления клеточного мусора. После этого оставался осадок, который, как было видно под микроскопом, состоял из чистых «совершенно голых» ядер¹¹. Они действительно являлись источником интересного материала, который заставил его оторваться от белков. При добавлении щелочи ядра быстро превращались в желтый раствор, из которого, если добавить кислоту, получалось загадочное серое рыхлое вещество.

Мишер потратил несколько недель на сбор достаточного количества этого осадка, чтобы разобраться с его составом при помощи кропотливого метода, который предусматривал сжигание взвешенных образцов и измерение продуктов горения. Это привело к еще одной неожиданности. Углерод, водород, азот и кислород (С, Н, N и О), содержащиеся в белках, были в наличии, а сера (S), еще один отличительный компонент белков, не наблюдалась. Вместо нее материал сдержал большое количество фосфора (P). Это подтвердило, что вещество не являлось белком. На самом деле, оно не напоминало ни одно соединение, известное биохимии.

В честь его источника Мишер назвал вещество нуклеином. При старте с нулевой отметки от пропитанных гноем повязок в конце октября Мишер добился поразительного успеха, особенно принимая во внимание, что он все делал сам. Лаборатория Гоппе-Зейлера располагалась по соседству, но руководителя было невозможно поймать, он постоянно метался между собственными проектами и проектами других студентов. После первоначального обсуждения Мишер вообще не консультировался с ним.

В конце февраля 1869 года Мишер написал возбужденное письмо своим родителям¹². Забудьте об этих белках; он открыл первое соединение в ядре клетки и оно «не относилось к какому-либо типу белков». 21 августа он направил им обновленную информацию: нуклеин был совершенно новым веществом и мог относиться к кислотам. Он размышлял о том, что вещество играет важную роль в обычных клетках и, возможно, в раковых. При знании последующих открытий его слова выглядят зловещим пророчеством, но это был просто полет фантазии новоиспеченного исследователя.

Стажировка Мишера в лаборатории Гоппе-Зейлера проходила хорошо, но целеустремленному молодому человеку, который хотел продолжить семейную традицию и стать профессором Базельского университета, пора было идти дальше. Он направился в знаменитую лабораторию Карла Людвиг в Лейпциге, чтобы изучать нервные пути, которые переносят болевые импульсы в мозг. Мишер завершил свое пребывание в Тюбингене описанием своих открытий. 23 декабря 1869 года, за день до отъезда в Лейпциг, он рассказал в письме родителям, что отправляет свою работу по нуклеину в лучший в мире журнал по «медицинским химическим исследованиям». Он думал, что статья будет принята, но разумно добавил: «если Гоппе-Зейлер не откажется». Это объяснялось тем, что упомянутый журнал издавался его основателем, чье имя красовалось на обложке: *Hoppe-Seylers Medizin-Chemische Untersuchungen* («Медико-химические исследования Гоппе-Зейлера»).

Публикуйся или погибнешь

Неврология в Лейпциге¹³ резко контрастировала с химией на кухне в Тюбингене: многонациональное общедоступное пространство, где студенты и посетители толпятся, чтобы посмотреть, как Карл Людвиг мастерски препарировывает центральную нервную систему. «Ита-

¹¹ Dahm, p. 278.

¹² Dahm, p. 276–8.

¹³ Buess, p. 256.

льянцы, французы, шведы, норвежцы, русские, американцы, магометане толпились вокруг экспериментальных столов», – писал Мишер. Тем не менее вскоре его отвлекли другие обстоятельства. Базельский университет объявил о вакантной должности преподавателя, последней ступени на лестнице, ведущей к желаемому месту профессора – и благодаря Феликсу Гоппе-Зейлеру у Мишера было немного шансов получить эту должность.

Гоппе-Зейлеру понадобились месяцы¹⁴, чтобы известить Мишера об отказе публиковать работу о нуклеине; она волновала слишком сильно, чтобы внушать доверие, и кто-то более опытный должен был ее проверить. Должно быть, Мишер был совершенно опустошен, но он ответил, что готов подождать. Прошел еще один год, в течение которого Гоппе-Зейлер игнорировал все более отчаянные письма Мишера. Место преподавателя в Базельском университете зависело от этой статьи, умолял Мишер, и за это время на нуклеин мог наткнуться кто-то еще. Наконец, в начале 1871 года Гоппе-Зейлер написал Мишеру о том, что его статья вскоре появится в журнале *Untersuchungen*. Он сам повторил все эксперименты Мишера, чтобы убедиться, что его стажер не допустил какой-нибудь ужасной ошибки, и поручил преемнику Мишера, венгерскому студенту по имени Пал Плос, поискать нуклеин в клетках крови птиц и змей.

Три работы¹⁵ – Ф. Мишера, Ф. Гоппе-Зейлера и П. Плоса – были опубликованы вместе в журнале *Untersuchungen* весной 1871 года, почти через 18 месяцев после того, как Мишер отправил свою рукопись. Статья Плоса написана так, как будто он, а не Мишер, изобрел метод извлечения ядер, но притязания Мишера на открытие были неоспоримы. Сам Гоппе-Зейлер «полностью подтвердил» «неожиданное» открытие Мишера, которое «имело огромное значение», поскольку впервые раскрывало «химический состав ядра».

Высокая похвала от самого могущественного человека в физиологической химии пришла как раз вовремя. Вскоре после этого открыватель нуклеина был назначен преподавателем физиологии в Базельском университете.

Голодные молоки и другие загадки

Базельский университет встретил вернувшегося в родной город Мишера не очень-то гостеприимно – он получил временное помещение под лабораторию в коридоре и 0,25 лаборанта – но его стремительный подъем по скользкому шесту научной деятельности доказал, что способный человек всегда пробьется. Летом 1872 года Вильгельма Гиса переманили на должность профессора анатомии в Лейпциге, что создавало идеальную возможность сохранить место за семьей. 1 ноября 1872 года в неприлично молодом возрасте 28 лет Фридрих Мишер был назначен на должность профессора физиологии в Базельском университете.

Это позволило ему вновь сосредоточиться на нуклеине, используя более приятный материал, чем гной. Базель разделяется на две части величественным Рейном, одной из основных лососевых рек в Европе. Каждую осень его воды полны идущей на нерест рыбы, которая возвращается к месту своего рождения, чтобы обеспечить выживание вида. Во время своего 800-километрового путешествия от Северного моря лосось изменяет внешний вид, чтобы размножаться наиболее эффективно. Мышцы, не используемые для плавания, усыхают, а яичники или семенники сильно увеличиваются и доверху наполняются икрой или спермой. Самец лосося, проплывший вверх по течению до уровня Базеля, – настоящий подарок природы для того, кто хочет получить ядра в промышленных количествах. Его молоки в шесть раз больше нормального размера и битком набиты сперматозоидами, каждый из которых представляет

¹⁴ Dahm, p. 279.

¹⁵ Три работы: Miescher 1871; Plosz, P. Über das chemische Verhalten der Kerne der Vogel- und Schlangenblutkörperchen. Там же 4:461–462; Hoppe-Seyler F. Über die chemische Zusammensetzung des Eiters. Там же 4:486–501.

собой «ядерную боеголовку», надетую на «двигательную установку», состоящую из белков, которые предупредительно распадаются в слабой кислоте.

Теперь рабочий день Мишера¹⁶ начинался до рассвета, когда он встречался со своим лаборантом на берегу Рейна с сетями в руках. Базовый рецепт был прост: набрать полное ведро свежих лососевых молок; пропустить через марлю; промыть водой; добавить уксусной кислоты; затем оставить до тех пор, пока мелкая серая пыль из отделенных головок сперматозоидов не выпадет в осадок. Благодаря лососю исследование Мишера быстро продвигалось вперед. Он подтвердил, что нуклеин относился к кислотам, и продемонстрировал, что он не может просочиться через пергаментный пакет, что означало, что это большая молекула. Когда у него было достаточно данных для подробного анализа, он попробовал написать химическую формулу нуклеина: он оценил ее как $C_{29}H_{49}N_9O_{22}P_3$, при молекулярной массе 968¹⁷.

Помимо нуклеина, Мишер обнаружил в головках сперматозоидов лосося новые белки. Один из них был богат аминокислотами, что делало его основным (щелочным), и его можно было подтолкнуть к созданию «красивых призматических кристаллов» посредством добавления платиновой соли. Он назвал этот ядерный белок протамином и предположил, что тот тесно связан с кислотным нуклеином¹⁸.

Поначалу исследования Мишера шли как по маслу. Они вылились в большую лекцию, которая произвела впечатление на престижное Базельское национальное историческое общество (1873 год) и после которой последовали статьи о протамине и нуклеине в сперме лягушек, карпов и молодых петушков (1874 год)¹⁹. Но в этот момент блестящая карьера, которая в своем начале занялась таким пламенем энергии и успеха, начала угасать.

Различные неудачи нагнали молодого профессора, и в некоторых из них он сам был виноват. Мишер был трудоголиком, который полагал, что сон – это лишняя трата времени, и, в отличие от своего отца и дяди, ему постоянно мешал багаж, который прилагается к должности профессора. Преподавание давалось ему очень трудно²⁰; немногие талантливые студенты считали его вдохновляющим, но общее мнение было беспощадным: «тугоухий, близорукий, в собственном мире». Впоследствии он писал другу: «Если мне удастся внушить своим студентам мысль, что физиология интересна и ее легко выучить, я буду иметь большой успех как преподаватель». К сожалению, он делал физиологию скучной и сложной.

Мир, в который он удалялся, – исследования – также стал враждебным. Снижение его уровня как ученого началось тогда, когда он изучал изнурение – он называл это «ликвидацией»²¹ – лосося, возвращающегося в Рейн для размножения. Мишер продемонстрировал, что мышцы, которые не требуются для возвращения домой, утрачивают белок, который переходит в семенники или яичники для роста спермы или икры. Для этого исследования требовалось тщательно препарировать тысячи рыб, оно заняло годы, но привело к публикации лишь одной статьи. Что еще хуже, эта работа попала на глаза чиновникам, которые попросили его изучить ситуацию с питанием самых не склонных к миграции жителей Базеля – обитателей городской тюрьмы. Мишер составил такой прекрасный отчет, что его быстро завалили запросами о проведении обследования питания во всей Швейцарии. Он понял слишком поздно, что ему следовало отказать, чтобы выжить.

¹⁶ Dahm, p. 281.

¹⁷ Молекулярная масса соединения представляет собой сумму масс всех его атомов; если принять относительную массу водорода (H) за 1, атомная масса углерода (C) составляет 12, а кислорода (O) – 16. Химическая формула глюкозы (являющейся моносахаридом) – $C_6H_{12}O_6$, а молекулярная масса – 180, а химическая формула полиовируса – $C_{32662}H_{492388}N_{98245}O_{131196}P_{7500}S_{2340}$ при молекулярной массе 8,5 миллиона.

¹⁸ Miescher 1874a.

¹⁹ Miescher 1874b.

²⁰ Dahm, p. 275.

²¹ Miescher F. Über das Leben des Rheinlachs im Süßwasser. Arch Anat Physiol, Anat Abt 1881; 193–218.

К тому времени нить, связывающая его с лабораторным столом, истерлась, а страсть, которая некогда до рассвета влекла его на замерзающую реку, почти угасла. Мишер попал в порочный круг, работая все более упорно и все менее продуктивно, и стопка наполовину завершенных экспериментов и статей начала расти. На сделанных в это время портретах можно увидеть лысеющего напряженного человека, который явно озабочен более важными вещами, чем позирование для фотографий.

Волшебные горы

Последняя треть жизни Мишера была отмечена тремя важными вехами. Самой заметной было торжественное открытие его излюбленного проекта – нового Анатомо-физиологического института в университете в 1883 году. Мишер назвал его «Везалианум» в честь базельского анатома XVI века Андреаса Везалия, чья работа *De Humani Corporis Fabrica* («О строении человеческого тела») заложила основу для научного изучения последнего.

Другая веха уже была установлена, когда чуть не затерялась в густом подлеске трудовой жизни Мишера. Утром 21 марта²² 1878 года его лабораторная рутина была прервана группой друзей, которые явились к нему и повели прочь из лаборатории. Они направились к церкви в центре города, где среди ожидающих была тихая темноволосая девушка по имени Мария-Анна Рюш. Фридрих сделал ей предложение тремя месяцами ранее. После того как жених явился, бракосочетание проходило более-менее по плану, в свое время на свет появились трое детей. Семья Мишеров со временем переехала в солидный дом рядом с Соборной площадью, задний фасад которого очень удобно выходил на Рейн с его сосредоточенными на свой цели истощенными лососями.

Третьей вехой стало появление сухого кашля в 1890 году. Диагноз²³ – туберкулез – был просто опустошающим. Туберкулез убивал больше людей, чем чума или холера, а эффективного лечения не было; единственной надеждой была статистика, согласно которой «в горных странах, таких как Швейцария, очень низкий уровень смертности от туберкулеза». Давос, город на границе Швейцарии и Германии («где воздух похож на шампанское»), стал известным на весь мир центром лечения по методу *Luftliegekur* (лечение лежанием на свежем воздухе), при котором больные туберкулезом пациенты лежали на открытом воздухе.

В 1890 году Мишер начал приезжать в санаторий в Давосе на несколько недель; четырьмя годами позже он оставил туманы Базеля и переехал туда совсем. Человек, который был слишком занят для собственной свадьбы, в конце концов, понял, в чем суть времени. Он не принадлежал к числу тех сильных духом людей, которые в полной мере используют оставшийся им отрезок жизни, глядя в глаза собственной смерти. «Страсть охотника и солдата», которая двигала им, когда он был молодым ученым, теперь покинула его. Парализованный собственным смертоносным коктейлем из нерешительности и перфекционизма, он не продвигался вперед в своей неоконченной работе.

Это было мрачное время для Мишера. Его жена осталась в семейном доме в Базеле, хотя от самой семьи почти ничего не осталось. Старшие двое детей умерли молодыми, а выжившая дочь была помещена в психиатрическую больницу. В июне 1895 года Мишер психологически достиг точки невозврата и написал в университет, что уходит с любимой им должности профессора физиологии; в ответ университет повысил ему пособие, а город Базель направил благодарственное письмо за все, что тот для него сделал.

²² Suter F. Prof. F. Miescher: Persönlichkeit und Lehrer. *Helv Phys Pharm Acta* 1944; suppl. 2:6–17.

²³ Portugal & Cohen, p. 28.

Вскоре после этого он получил письмо от Карла Людвига²⁴, своего бывшего наставника в Неврологическом институте в Лейпциге, которое должно было доставить ему некоторое утешение: «Как бы это ни было печально, Вам остается удовлетворение от проведенных Вами бессмертных исследований ядра. Когда ученые будут заниматься клетками в грядущие века, они будут с благодарностью вспоминать Ваше имя как первопроходца в этой области».

Сравните эти слова со следующими: «Фридрих Мишер был хорошо известным и способным ученым. ...Если он не достиг высочайших успехов, это объясняется лишь определенными ослабляющими и препятствующими факторами в его организации». Это лучшее, что смогли сказать представители Базельского университета о своем профессоре физиологии на его панихиде всего несколькими неделями позднее.

Остатки

Туберкулез унес жизнь Фридриха Мишера 26 августа 1895 года, через три недели после его 51-го дня рождения. Двумя неделями ранее до него дошла еще одна плохая весть от Боденского озера, находящегося всего в 80 километрах к северу от Давоса. Друг и коллега внезапно умер²⁵ в своем летнем домике, когда измерял газы, растворенные в воде озера. Все были потрясены, поскольку 71-летний Феликс Гоппе-Зейлер все еще отличался «юношеской упругой походкой» и «казалось, у него впереди было еще много лет».

Уход Мишера оставил лишь незначительную рябь на гладкой поверхности базельского общества, не говоря уже о более широком мире науки. В университете полагали, что память их «способного ученого» достаточно почтена в его великолепном Везалиануме. А его личное наследие было не то чтобы большое: слабый преподаватель и всего девять публикаций за три десятилетия исследовательской работы (менее десятой части от вклада Гоппе-Зейлера). Не было смысла рассуждать на тему «а если бы», поскольку те самые «ослабляющие и препятствующие факторы» – трудоголизм, патологический перфекционизм и неспособность довести дело до конца – прочно вошли в его внутреннее устройство.

Мишер оставил другим спасать его репутацию. Основную работу взял на себя Вильгельм Гис как дань любви²⁶ к своему племяннику. Он с друзьями обработал горы лабораторных заметок Мишера, незаконченных рукописей и писем, отшлифовал обработанные начерно драгоценные камни и заполнил пробелы, чтобы показать, как тот мог бы продвинуть науку – если бы только делал то, что ожидается от каждого ученого, и публиковал свои исследования. На это им потребовалось сильно больше года. «Гистохимические и физиологические работы Фридриха Мишера» вышли в двух томах в 1897 году, через два года после его смерти. В подзаголовке поясняется, что работы были «собраны и изданы его друзьями». Книга выглядит как юбилейное издание, посвященное удавшейся научной карьере; кроме того, это история увлекательного жизненного пути, рассказанная более красноречиво, чем это мог бы сделать сам Мишер. На фронтисписе помещен портрет погруженного в раздумья пожилого Мишера, по-видимому, размышляющего скорее о неудаче, чем об успехе.

В более чем 80 письмах, написанных к его коллегам-ученым, членам семьи и друзьям, содержатся некоторые болезненные откровения: рождение, созревание и смерть идей; эмоциональные качели жизни, посвященной исследованиям; его радостное возбуждение при открытии нуклеина; и тяжкое разочарование, когда Гоппе-Зейлер отверг его первую статью. Мишер

²⁴ Miescher, Arbeiten, p. 12.

²⁵ Baumann E., Kossel A. Zur Erinnerung an Felix Hoppe-Seyler. Zeitschrift für physiologische Chemie 1895; xxi:1; Anonymous. Obituary – Felix Hoppe-Seyler. Brit Med J 1895; 2:687–8.

²⁶ Miescher J. F. Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher, eds His W., Schmiedeberg O., vols 1 and 2. Leipzig: Verlag F.C.W. Vogel, 1897.

позволяет мельком взглянуть на внутренние конфликты, которые сделали его тем, кем он стал, и которые помешали ему стать тем, кем он мог бы. «Пока я не отдам свои старые долги, я не могу переходить к новым задачам. Если бы у меня было бы столько же времени, сколько материала, я бы продвигался очень быстро»²⁷. К сожалению, время никогда не было на его стороне, и когда он был профессором в Базеле, бившимся над преподаванием, и когда он был пациентом в Давосе, чьи легкие съедал туберкулез.

В одном из его последних писем есть горькое озарение: «Только когда я натыкаюсь на наполовину сформулированный фрагмент какого-нибудь своего открытия, опубликованного кем-то другим, я понимаю, чего я мог бы достичь»²⁸. Один из его студентов дал более лаконичную оценку всему, что Мишеру не удалось сделать: «Корабль, нагруженный драгоценными сокровищами, который тонет прямо при входе в порт».

Полный круг

Во время последних месяцев в Давосе с нетронутой стопкой неоконченных рукописей Мишер продолжал строить теории о химии жизни – но только в письмах, которые, как он ожидал, останутся неопубликованными.

Его волновал вопрос, как характеристики передаются от одного поколения следующему, и особенно отличительные черты «больших, сложных» молекул, в которых должны быть записаны инструкции для жизни. Некоторые из этих размышлений кажутся поразительно современными – особенно его вера в то, что эти инструкции могут быть переданы²⁹ при помощи небольшого набора символов, «точно так же, как все слова и концепции на всех языках могут быть выражены при помощи от 24 до 30 букв алфавита».

Это выглядит как предчувствие генетического кода, который был предложен на уровне гипотезы в 1950-е и разгадан в конце 1960-х. Тем не менее нуклеин не имел к этому никакого отношения. В конце 1893 года в письме Вильгельму Гису Мишер утверждал, что только белки являются достаточно большими³⁰ и разнообразными, чтобы передавать наследственную информацию. Он рассчитал, что незначительные изменения структуры большого белка могут создавать свыше миллиарда различных вариантов – то есть миллионы развернутых инструкций можно передать довольно легко. Нуклеин был слишком мал и прост для такой работы. При молекулярной массе менее 1000 он казался просто карликом рядом с большими белками, масса которых превышала 10 000. Хотя его структура была все еще неизвестна, он никогда не смог бы конкурировать с разнообразием белков.

Тогда какова же роль нуклеина? Мишер полагал, что он может хранить фосфор, ключевой элемент клетки, или выступать в качестве своего рода поддерживающей конструкции для основных компонентов – белков – внутри ядра. Он отказался увлечься своим детищем даже тогда, когда за пару лет до его смерти было заявлено, что нуклеин – это же самое, что «хроматин», который недавно был признан материалом, из которого состоят хромосомы. А когда Август Вейсман, прославленный немецкий генетик, предположил, что нуклеин может быть веществом, ответственным за наследственность, Мишер отверг «домыслы» Вейсмана как «неясные и устаревшие».

К тому времени, как Мишер совершил свою последнюю поездку из Давоса в Базель, он сделал все, что мог, чтобы похоронить нуклеин – молекулу, которая могла бы прославить его еще при жизни. И он установил традицию предполагать, что только белки могут быть мате-

²⁷ Buess, p. 257.

²⁸ Buess, p. 258.

²⁹ Olby R., Posner F. An early reference to genetic coding. *Nature* 1967; 215:556–7.

³⁰ Miescher, *Arbeiten*, p. 116, 122, 127.

риалом, из которого состоят гены, – предрассудок, которые сохранился до самого открытия двойной спирали.

Слишком мало, слишком поздно

Незадолго до смерти Мишера в Америке стали появляться сообщения о принципиально новом лекарстве³¹. Заявка на патент США № 587, 278, поданная Джоном Карнриком из Нью-Йорка 4 января 1895 года, описывала уникальный тканевый препарат, который стимулировал ядро, побеждал «токсичные микробы» и был призван произвести революцию в медицине. В блестящем докладе³², проведенном 7 мая 1895 года для Американской медицинской ассоциации в Балтиморе, д-р Т. О. Саммерс из Сент-Луиса описал, как это новое лекарство вызывает «молекулярную вибрацию» в ядре. В отличие от «бесполезного мусора», который обычно распространяют врачи, оно обладает «самой поразительной силой» в лечении угрожающих жизни болезней, в том числе рака, заражения крови – и туберкулеза.

Речь Саммерса была опубликована в *Journal of the American Medical Association* («Журнале Американской медицинской ассоциации») несколькими неделями позже. Мишер был бы заинтригован, если бы прочитал о новом чудо-лекарстве, которое, если Саммерс был прав, могло бы спасти ему жизнь. К сожалению, он умер до того, как журнал дошел до Швейцарии.

Что это было? Приготовленное из зубной железы и других тканей телят чудо-лекарство отличалось высоким содержанием фосфора и называлось протонуклеином, поскольку включало в себя лучшие возможные источники этой чудесной молекулы – нуклеина. Скептицизм был отложен, пока доктора ждали, окажется ли протонуклеин в действительности выдающимся даром с переднего края науки – или просто очередным средством от шарлатана, пытающегося быстро срубить денег.

³¹ Карник Дж. Протонуклеин и метод его приготовления. Патентное бюро США, заявка № 587, 278, зарегистрирована 4 января 1895 года.

³² Summers T. O. Leucocytes and nucleins. J Am Med Ass 1895; 24:963–6.

Глава 3

Мешок с червями

Не только нуклеиновым кислотам не удавалось покорить воображение ученых. Содержащая их структура тоже прошла свой цикл открытия и игнорирования. Когда Мишер начал свои «бессмертные исследования» в 1868 году, ядро было известно уже 35 лет, но большую часть этого времени оно скрывалось за мелким шрифтом. Неудивительно, что призыв Мишера к «серьезному изучению химического состава ядра клетки» так долго оставался незамеченным.

На современных изображениях клетки ядро показано гордо сидящим в середине, такое же заметное, как полная луна на ночном небе. Вначале, однако, оно было всего лишь «мутным пятнышком», которое могло быть художественной вольностью.

Броуновское достижение

В вышедшем летом 1858 года выпуске³³ журнала *Annals and Magazine of Natural History* («Анналы и журнал естественной истории») содержалась богатая подборка материалов для всех, кто увлекался живой природой, от клюва «хищной птицы» до соков, растворяющих раковины, в желудке краба. Там также приводилась статья, в которой намекалось, что ботаникам стоило бы умереть, чтобы добиться полного признания («Мы начинаем интересоваться их жизнями только тогда, когда они уходят в небытие»), и содержалось напоминание для некоего мистера Броуна, чтобы он продолжал свои труды, пока его время не истекло, поскольку «некоторые его работы все еще ожидают завершения». В этих словах, написанных несколькими годами ранее, звучала неуместная ирония, поскольку заголовок статьи гласил: «Сообщение о смерти Роберта Броуна, эсквайра».

Покойный последовал этому указанию с большим отличием, потому что он был вовсе не обычным мистером Броуном. Он был членом Королевского общества Робертом Броуном, главным ботаником во время четырехлетнего плавания на корабле Его Величества «Инвестигейтор» (*Investigator*) в Австралию, а позднее – президентом Лондонского Линнеевского общества и первым хранителем ботанического отделения Британского музея. Как «профессиональный естествоиспытатель и шотландец с холодным умом»³⁴, он идеально подходил для того, чтобы составить каталог 4000 растений, которые «Инвестигейтор» привез в Англию; в процессе работы он обнаружил свыше 2000 видов, до тех пор неизвестных науке. Его холодный шотландский ум дал ему спокойно услышать известие о крушении «Порпойза» (*Porpoise*), аналогичного «Инвестигейтору» судна, со всеми его сокровищами, но позволил ему по-настоящему рассердиться, когда негодяй-ботаник³⁵ Ричард Солсбери опубликовал фрагменты лекций Броуна под собственным именем.

Величайшую свою работу Броун проделал в заполненном книгами доме на Дин-стрит в Сохо, Лондон, который был передан ему Джозефом Бэнксом, экстравагантным президентом Королевского общества. Его имя увековечено в «броуновском движении»³⁶ – случайном

³³ Anonymous. Obituary Notice. Robert Brown, Esq. *Annals & Magazine of Natural History*, Series 3. 1858; 2:80–2.

³⁴ Из письма Жозе Коррея да Серра Джозефу Бэнксу, цитируется по Mabberly, p. 59–60.

³⁵ Mabberly, p. 65.

³⁶ Brown R. A brief account of the microscopical observations... on the particles contained in the pollen of plants... *Edin New Philosoph* 1828; 5:358–71. Доступно онлайн: sciweb.nyu.edu/science2/pdfs/dws/Brownian.pdf. В 1905 году Эйнштейн доказал, что данное явление обусловлено столкновением частиц во взвешенном состоянии с молекулами воды: Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann Phys* 1905; 17:549–560.

перемещении крошечных частиц, находящихся во взвешенном состоянии в капле воды. Броун впервые наблюдал это явление в 1827 году, когда навел свой микроскоп на крошечные частицы (он назвал их молекулами), которые высыпались из прорвавшихся пыльцевых зерен. Эти молекулы не были живыми, поскольку подобные крошечные частицы чего бы то ни было – даже кусочка известняка, отцеplенного от Сфинкса, – выполняли тот же извечный танец.

Микроскоп³⁷, через который Броун наблюдал за ужимками своих молекул, совсем не был похож на элегантные функциональные инструменты, красующиеся сегодня на лабораторных столах. Он представлял собой торжество простоты всего с одной крохотной линзой – идеальной стеклянной сферой диаметром едва ли в миллиметр, – помещенной в окуляр, установленный поверх латунной трубки высотой около фута. Вогнутое зеркало у основания трубки направляло свет масляной лампы на образец, который фиксировался прямо под линзой. Образец мог представлять собой часть цветка или листа, или пыльцевые зерна в капле воды, зажатой между тонкой стеклянной пластиной и защитной поверхностью из слюды. У линзы чрезвычайно короткое фокусное расстояние (менее половины миллиметра), что означает, что глаз, окуляр и образец должны были находиться предельно близко друг к другу, но увеличение было поразительным. Линзы Бруна увеличивали до тысячи раз – достаточная мощность, чтобы проводить биопсию тканей.

«Особый вкус в ботанике» сосредоточивался для Бруна в половой жизни орхидей³⁸, которая протекает неторопливо и нерешительно и может включать в себя заигрывания с другими видами³⁹. Изучая под микроскопом интимные детали процесса, он заметил, что каждая клетка на кожице листа орхидеи содержит одну «ареолу». В клетках ирисов, лилий и других растений также наблюдались ареолы, всегда по одной на клетку и обычно расположенные в центре. Броун последовательно создавал подробное изображение ареолы: «строго круглая», зерновидная и «довольно мутная». Примечательно, что ему удалось извлечь ареолу из клеток, которые образуют волоски у цветов традесканции; извлеченная ареола, выдавленная с помощью кончика тонкой иголки, подобно тому, как хирург вытаскивает катаракту, имела форму чечевицы, если смотреть сбоку, и, по-видимому, была завернута в «окутывающую мембрану».

Ареола уже была нарисована мастером ботанической иллюстрации Францем Бауэром на некоторых его изображениях орхидей, но он придавал ей «небольшое значение». Теперь Броун выявил, что ареола постоянно присутствует в самых разнообразных растительных клетках. Помимо рассуждений о том, что она производит пыльцевую трубку для оплодотворения яйцеклетки, у него не было идей, для чего она могла быть нужна.

Мы неосознанно помним сегодня о Броуне, потому что в своей знаковой работе о размножении орхидей (1833 год) он переименовал ареолу. Используя латинское слово, обозначающее ядро ореха, он обозначил ее как «ядро (*nucleus*) клетки, как ее можно было бы назвать»⁴⁰. И новое название прижилось.

Ядерное распространение

Через несколько лет после открытия Бруна ядро было признано обязательным элементом практически всех животных и растительных клеток. Некоторые ядра относительно изящные, в то время как лимфоциты, наполняющие зобную железу (классический источник ДНК),

³⁷ Pearle P., Collett B., Bart K. What Brown saw, and you can too. Am J Physics 2010; 78:1278–89. Подтверждение того, что через микроскопы Бруна можно было различить броуновское движение.

³⁸ Brown R. Trans Linn Soc London 1833.

³⁹ Некоторые виды орхидей оплодотворяются осами или пчелами, которые спариваются (безуспешно) с напоминающими насекомых элементами передней части цветка.

⁴⁰ Там же, с. 110.

практически полностью состоят из ядра, окруженного тонким ободком цитоплазмы. Большинство ядер имеют шарообразную или линзовидную форму, но лейкоциты, которые Мишер выделял из гноя, отличаются многолопастной системой, похожей на резиновую перчатку, наполненную водой.

Есть редкие исключения из правила «одна клетка – одно ядро», к ним относятся красные клетки крови (эритроциты) млекопитающих, откуда ядро вываливается во время созревания в костном мозге. В отличие от них, эритроциты птиц и рептилий сохраняют свои ядра – и, таким образом, поставляют нуклеин, что позволило студенту Гоппе-Зейлера Плосу подтвердить невероятное открытие Мишера.

К середине 1850-х годов было общепризнано, что клетки размножаются путем деления надвое и что ядро также разделяется и чудесным образом вновь появляется в каждой из двух дочерних клеток. Большинство биологов полагало, что ядро является необходимым для жизни клетки, потому что клетки, из которых в процессе эксперимента извлекали ядро, вскоре погибали. Другие, тем не менее, считали, что ядро всего лишь попутчик, которого увлекают за собой более важные компоненты клеточного механизма. Самой значимой фигурой антиядерного лагеря был Томас Гексли, президент Королевского общества и «Бульдог Дарвина», который дал знаменитый отпор отрицавшему эволюцию Сэмюэлу Уилберфорсу во время дискуссии в Оксфордском союзе. Гексли настаивал на том, что ядра (и даже клетки) были артефактами микроскопии – и что странная желеобразная субстанция, извлеченная со дна Северного Атлантического океана в 1857 году, была революционной безъядерной формой жизни. У этого желе не было никакой микроструктуры, и оно абсолютно ничего не делало, но Гексли дал ему название *Bathybius* («жизнь из глубины») *haeckelii*⁴¹ в честь Эрнста Геккеля, немецкого разностороннего ученого, пропагандировавшего собственные идеи, который в то время также не придавал ядру никакого значения. Гексли продолжал верить в *Bathybius* более 20 лет после того, как было доказано, что желе – просто химический артефакт.

К тому времени непостоянный Геккель изменил свою точку зрения и присоединился к сторонникам ядра. Это произошло потому, что ядро вернулось домой и, несмотря на ужасную привычку исчезать как раз тогда, когда становится интересно, начало делиться своими секретами. А новые находки указывали в увлекательном направлении. В 1866 году Геккель написал⁴², что «ядра обеспечивают передачу наследственных характеристик», как если бы это было совершенно очевидно все время.

Потребовалось еще 20 лет, чтобы подкрепить доказательствами сделанную Геккелем констатацию факта. Это удалось сделать благодаря прогрессу в оптике и гистологии – изучении тканей под микроскопом. Прославленное увеличительное стекло Броуна развилось в составные микроскопы, которые мы знаем сегодня, с отдельными линзами в объективе (непосредственно над образцом) и окуляре. В результате получалось гораздо более четкое и яркое изображение, так что микроскоп можно было направить на живые клетки или очень тонкие полоски ткани, которые пропитывали парафином, чтобы сохранить внутреннюю структуру. Полоски были тонкими (стопка из 200 единиц достигала бы всего миллиметра в высоту) и прозрачными, что позволяло подкрашивать элементы клетки синтетическими красителями. Эти гистологические красители преобразили монохромный облик микроскопии. Они вступали в реакции с отдельными компонентами, такими как белки, жиры или нуклеиновые кислоты, и расцветивали их красками, которые могли бы украсить палитру художника. К первым красителям относились метиловый зеленый, эозин (насыщенно-розовый, названный в честь древнегреческой богини утренней зари) и толуидиновый синий, который обозначает ядро богатым ультрамариновым оттенком. Фридрих Мишер мог бы стать первопроходцем в этой новой области –

⁴¹ Coleman W. Cell nucleus and inheritance: an historical study. Proc Amer Phil Soc 1965; 109:128–38.

⁴² Haeckel E. Generelle Morphologie der Organismen. Berlin: G. Reimer, 1866, vol. 2, p. 287–8.

гистохимии. В 1874 году он обнаружил, что прозрачный раствор нуклеина приобретает красивый голубо-зеленый цвет при добавлении метилового зеленого; но он не испытывал никакого желания «присоединиться к гильдии красильщиков»⁴³ и оставил это наблюдение, чтобы его заново открыл кто-нибудь другой.

К счастью, другие ученые были более заинтересованы новыми красителями и их способностью выявлять детали устройства клетки, которые ранее были невидимы. И вскоре из зерновидных внутренностей ядра Роберта Броуна начали появляться странные фигуры – красивые, но сбивающие с толку.

Конфликт лояльности

В состоянии покоя, которое занимает свыше 99,99 % жизненного цикла большинства клеточных типов, ядро мало чем выдает себя под микроскопом. Оно сидит в клетке тихо и бесстрастно, словно игрок в покер; а затем ни с того ни с сего вовлекается в такую запутанную бурную деятельность, что даже самые зоркие микроскописты не могли договориться о том, что произошло. Ядро растворяется, оставляя на своем месте своеобразные меняющие форму элементы. Затем клетка удлиняется и два ядра появляются с противоположных концов. Наконец, вся система разрывается в середине, в результате чего появляются две дочерние клетки, у каждой из которых имеется цельное ядро, которое выглядит точно так же, как первоначальное.

Деление клетки лежит в основе жизни, здоровья и восстановления организмов. Ткани и органы растут и расширяются, потому что клетки, из которых они состоят, размножаются путем деления надвое. Некоторые типы клеток, такие как определенные нервные клетки (нейроны) мозга, живут свои долгие жизни, не зная переживаний деления, но у большинства клеток более честолюбивые замыслы. Клетки кожи и внутренней оболочки кишечника⁴⁴ подвергаются сильному износу, поэтому им приходится чаще регенерировать самих себя, чтобы сохранять эти поверхности в целостности. Даже для этих интенсивно обновляющихся тканей деление клетки – редкое событие; например, оно занимает лишь последний час из трехдневного периода жизни клетки эпителия толстой кишки. Клетки делятся более часто в эмбрионе и при восстановлении тканей после повреждения – ярким примером может служить новая лапка, которая вырастает у личинки тритона после неудачной встречи с биологом-экспериментатором.

Благодаря своей благоприятствующей анатомии некоторые виды чрезвычайно поспособствовали изучению деления клетки. Если посмотреть невооруженным глазом, лошадиная острица выглядит как 5-дюймовая невероятно подвижная макаронина; под микроскопом это ответ на мольбу биолога – гермафродит с просвечивающими гонадами, где на одном образце можно проследить развитие икры и спермы. Личинки амфибий, таких как тритоны и саламандры, наделены большими удобными для микроскопистов клетками кожи, жабр и мочевого пузыря. А слюнные железы мух содержат необыкновенно большие хромосомы с таким изысканным рисунком, что мутации можно буквально увидеть.

Первые попытки объяснить деление клетки делались на живых клетках (точнее, на медленно умирающих), без использования гистологических красителей. К середине 1870-х годов различные исследователи сообщили о том, что короткие стержнеобразные структуры – которые Эдуард ван Бенеден назвал *bâtonnets*⁴⁵, или «маленькие палочки», – появлялись в потревоженной цитоплазме на месте, где последний раз видели ядро. Но загадки, из чего состояли «маленькие палочки», откуда они появились и что они делали, оставались неразгаданными до

⁴³ Miescher F., Arbeiten, letter 1897; i:107–8.

⁴⁴ Spalding K., Bhardwaj R. D., Bucholtz B. A. Retrospective birth dating of cells in humans. Cell 2005; 122:133–43.

⁴⁵ Van Beneden.

тех пор, пока один человек не сел за микроскоп и не посвятил 40 лет тому, чтобы разобраться, что происходило на самом деле.

Держаться за нити

Вальтер Флемминг был одним из немногих по-настоящему симпатичных людей в истории изучения ДНК. Он был любим своими студентами⁴⁶ за «сердечность и благожелательность», а бедняками города, ставшего ему родным, за то, что отдавал им четверть зарплаты и учил их детей бесплатно.

Когда 33-летний Флемминг занял пост профессора анатомии в Кильском университете в феврале 1876 года, он возвращался к своим корням в северной Германии. После счастливого детства, проведенного в Заксенберге, изучение медицины заставило его вести кочевой образ жизни, переезжая из Геттингена в Росток через Тюбинген (он на пару лет разминулся там с Фридрихом Мишером) и Берлин. Получив докторскую степень в 1868 году, он работал в Праге, где бескомпромиссные националистически настроенные чешские студенты превратили его жизнь в настоящий ад – так что он удалился в захудалый университет имени Кристиана Альбрехта в Киле⁴⁷, один из самых маленьких в Германии.

Благодаря большому торговому флоту Киль был процветающим городом, но в нем было немало признаков обеднения. Когда Флемминг приехал, Анатомический институт ютился в некогда величественном, но пришедшем в упадок особняке рядом с центром города. Флеммингу приходилось бороться с хронической нехваткой денег, помещений и трупов для вскрытия – не говоря уже о борьбе с администрацией университета, которая пыталась украсть его заработок. Но он совершил великие дела с таким малообещающим материалом и превратил свой институт в один из ведущих мировых центров по изучению жизненных процессов.

Флемминг посвятил оставшуюся часть своей карьеры тщательному анализу мелких деталей деления клетки. Ему способствовали хорошие микроскопы, терпение, достойное святого, способность поймать момент и «превосходные» клетки огненной саламандры. Эта нарядная черно-желтая амфибия, похожая на тритона, примечательна тем, что она ядовита⁴⁸ и что у нее большие прозрачные клетки, обрамляющие жаберы и мочевого пузырь, в которых ее хромосомы (их всего шесть, а потому их легко отследить) видны в самом выгодном свете. Флемминг начал наблюдать за процессом в неокрашенных тканях и увидел «нити», которые появляются в том месте, где было ядро, когда его очертания растворились. Это соответствовало «маленьким палочкам», о которых уже сообщалось другими исследователями, но последующие детали было трудно различить.

Его огромный скачок вперед заключался в том, что он окрашивал разделяющиеся клетки разными гистологическими красителями. Он первым зафиксировал образцы смертоносным коктейлем из солей металлов и уксусной кислоты («раствор Флемминга», до сих пор используемый сегодня), который позволял надежно заблокировать клеточный механизм. Благодаря красителям предметное стекло микроскопа дало принципиально новый уровень понимания. Застывшие в момент смерти клетки и окрашенные в красный цвет сафранином или в темно-синий гематоксилином, нити теперь выступали поразительно четко. Затем Флемминг реконструировал весь процесс по «моментальным снимкам» нитей, сделанным на разных этапах

⁴⁶ Dröschner A. Flemming, Walther. eLS. Chichester: John Wiley & Sons, March 2015, p. 1–4. Doi: 10.1002/9780470015902.a0002790.

⁴⁷ Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:72–5.

⁴⁸ Некоторые родственники огненной саламандры еще более опасны; см. De Lisle H. Poisoning from the rough-skinned newt. *Herpetology* 2010; 13:7–12. Некий человек проиграл спор о том, что проглатывание одного тритона не может быть смертельным. Не пробуйте это дома.

процесса деления клетки. Чтобы убедиться, что результаты его наблюдений не являются уникальными для саламандр, он также проследил за делением клеток ирисов и морских ежей.

Свои первые несколько лет исследований он описал в трех больших статьях и монументальной книге⁴⁹ (1882 год), все они были прекрасно проиллюстрированы его собственными рисунками тщательно отрететированного танца нитей. Сначала они выглядели как спутанный клубок на месте, где раньше было ядро, затем перестроились в лучистую звезду, которая затем превратилась в плоскую пластину в середине веретенообразной структуры, сформировавшейся от края до края клетки. В этот момент каждая нить продольно разорвалась посередине. Затем разделенные полунити разбились на две группы, которые отправились к противоположным концам веретена; каждая группа собралась в новый моток, вокруг которого сформировалось новое дочернее ядро.

Флемминг ошибочно полагал, что нити образуют единую цепочку, которая разделяется на отдельные куски для деления клетки, но практически все остальное он понял правильно. Он назвал интенсивно окрашивающийся материал нитей хроматином, от греческого «цвет». Этот термин был подхвачен в 1888 году Вильгельмом Вальдейером, который переименовал нити Флемминга в «хромосомы» («окрашенные тельца»)⁵⁰. Полунити, которые порождают хромосомы дочерних клеток, впоследствии называли хроматидами. Представление Флемминга о нитях сохранилось до сегодняшнего дня. Он назвал процесс митозом (от греческого «нить»), который стал современным термином. Его почти поэтические наименования «клубок» и «звезда» были заменены более прозаическими терминами, но сам процесс митоза в целом соответствует описанному им (Рис. 3.3).

Острый глаз Флемминга подметил и другие важные детали. Он описал «центриоль»⁵¹, такую маленькую, что она может показаться просто игрой света. Центриоль обычно тихо сидит рядом с ядром. Потом, когда ядро начинает таять, она становится поразительно активным маленьким тельцем. Центриоль сама разделяется на две половинки, которые мигрируют к противоположным концам клетки, за каждой из них тянется хвост, как за крошечной кометой. Два хвоста соединяются в середине, образуя веретено, к которому прикрепляются хромосомы для последних па своего танца.

⁴⁹ Flemming 1882. См. также Flemming W. Beiträge zur Kenntniss der Zelle und ihre Lebenserscheinungen, Theil II. Arch für Mikroskop Anatomie 1880; 18:159–259; в английском переводе: Flemming W. Contributions to the knowledge of the cell and its vital processes. J Cell Biol 1965; 25:1–69.

⁵⁰ Waldeyer W. Über Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen. Arch Mikrosk Anat 1888; 32:1–122.

⁵¹ Flemming W. Attraktionsphären und Zentralkörper in Gewebs- und Wanderzellen. Anat Anz 1891; 6:78–86.

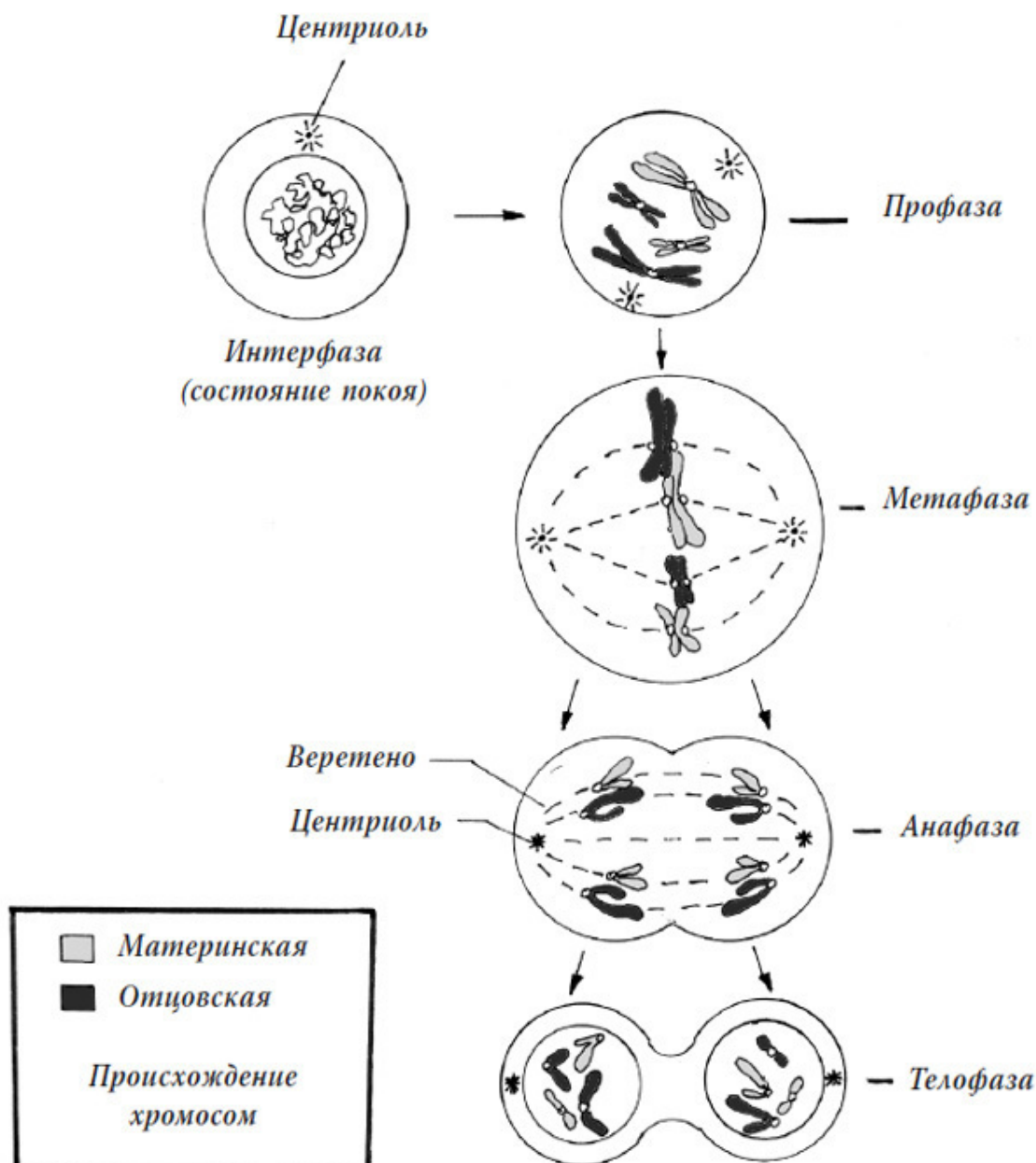


Рис. 3.3. Деление клетки (митоз) с указанием этапов процесса.

Он продолжил изучать образование икринок и сперматозоидов у саламандр и морских ежей и обнаружил, что деление клетки не заканчивается так, как в других тканях. Эти зародышевые клетки проходят стадии митоза точно так же, как клетки жабр и мочевого пузыря – но две дочерние клетки потом еще раз подвергаются делению, так что получается четыре клетки, каждая из которых содержит только половину нормального количества хромосом (т. е. три у саламандр). Это наблюдение, сделанное в 1883 году, подтвердило результаты ван Бенедена о том, что сперма и икра лошадиной острицы содержит половину от числа хромосом, имеющих в клетках других тканей.

Флемминг идеально описал этот процесс⁵², но никак не назвал его. Это сделали Дж. Б. Фармер и Дж. Э. Ш. Мур, назвавшие процесс «мейоз»⁵³ в статье, опубликованной в

⁵² Flemming 1887.

⁵³ Farmer J. B., Moore J. E. S. On the meiotic phase (reduction divisions) in animals and plants. Quart J Microscop Sci 1905;

1905 году. Окончательное редукционное деление – важный этап в подготовке яйцеклеток и сперматозоидов к слиянию, в результате которого получается оплодотворенная яйцеклетка, содержащая полный набор хромосом, при этом от каждого из родителей поступает половина генетического материала.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.