



# 1. КТО БЫ МОГ ПОДУМАТЬ?

Большой, важный и часто обсуждаемый вопрос состоит вот в чем: как физика и химия должны анализировать пространственно-временные явления, происходящие в пределах живого организма?

*Эрвин Шрёдингер*

В апреле 1927 года молодой француз по имени Рене Жюль Дюбо приехал в Рокфеллеровский институт медицинских исследований в Нью-Йорке, чтобы выполнить, казалось бы, совершенно безнадежную задачу. Этот высокий мужчина в очках, недавний выпускник Ратгерского университета и обладатель докторской степени по микробиологии почв, имел необычный философский подход к науке. Ознакомившись с работами видного русского микробиолога Сергея Виноградского, он пришел к выводу, что исследовать бактерии в пробирках и на ла-

бораторных культурах нет никакого смысла. Дюбо верил: для того, чтобы понять бактерии, нужно наблюдать за ними там, где они живут и взаимодействуют друг с другом и с жизнью в целом — в природе.

После окончания университета Дюбо не сумел найти работу. Он подал в научно-исследовательский совет заявку на получение гранта, но ее отклонили, потому что ученый не был американцем. Однако на полях письма с отказом кто-то сделал приписку от руки (позже Дюбо вспоминал, что почерк был женским, — вероятно, запись была сделана доброй секретаршей какого-то официального лица): «Почему бы вам не обратиться за помощью и советом к своему знаменитому соотечественнику, доктору Алексису Каррелю из Рокфеллеровского института?» Дюбо последовал этой рекомендации, и в апреле 1927 года прибыл по указанному адресу на Йорк-авеню на берегу Ист-Ривер.

До этого Дюбо ничего не слышал ни о Карреле, ни о Рокфеллеровском институте медицинских исследований и был заинтригован, узнав, что Каррель работает сосудистым хирургом. Дюбо не обладал никакими академическими познаниями в медицине, а Каррель понятия не имел о микробах, живущих в почве. Результат их беседы был предсказуем: Каррель ничем не смог помочь молодому ученому. Разговор закончился в середине дня, и Дюбо решил пообедать в столовой института, которая привлекла голодного француза запахом свежеспеченного хлеба.

В какой-то момент к Дюбо подсел невысокий, хрупкого сложения джентльмен с круглой лысой головой. Незнакомец, говорящий с канадским акцентом, вежливо обратился к нашему герою. Этого человека звали Освальд Теодор Эвери. Позже Дюбо признавался, что знал о нем так же мало, как и о Кар-

реле, однако профессор Эвери (или Фесс, как звали его близкие) на тот момент был светилом медицинской микробиологии. Эта встреча имела историческую значимость как для биологии, так и для медицины.

Эвери сделал Дюбо своим научным ассистентом, и, работая на этом посту, Дюбо открыл первые антибиотики на основе культуры почвенных бактерий. Параллельно с этим Эвери и его небольшая команда, работавшая над тем, что он называл «маленькой кухонной химией», занимались еще одной задачей, решив которую они надеялись получить ключ к тайне наследственности. Почему общество почти ничего не знает об этом блестящем ученом? Для того чтобы объяснить подобную аномалию, нам нужно переместиться в прошлое и поговорить о самом Эвери и о проблемах, с которыми он сталкивался три четверти века назад.

\*\*\*

В 1927 году, когда Дюбо познакомился с Эвери, ученые еще плохо понимали принципы наследования. Термин «ген» был введен в употребление за два десятилетия до этого датским генетиком Вильгельмом Иогансеном. Интересно, что сам Иогансен придерживался туманной концепции наследования, называемой «пангеном», которая была предложена еще Чарльзом Дарвином. Иогансен модифицировал ее с учетом открытий, сделанных в XIX веке Грегором Менделем.

Возможно, читателям известна история Менделя — настоятеля августинского монастыря в Брно в Моравии (сегодня это часть Чехии). Мендель выглядел как монах Тук, любил сигары и проводил блестящие научные исследования, скрещивая горох на монастырском огороде. Эти опыты позволили ему сформулировать основы современных законов наследования. Оказалось,

что некоторые характеристики родительского поколения гороха предсказуемым образом передавались потомкам. Среди этих характеристик были высота растения, наличие или отсутствие желтого и зеленого оттенков в цветках или пазухах листа, а также сморщенная или гладкая поверхность горошин. Мендель обнаружил, что за наследственность отвечают первичные половые клетки растений (впоследствии этот вывод будет экстраполирован на все живые организмы), которые представляют собой дискретные пакеты информации, кодирующие определенные физические характеристики, или черты. Иогансен вывел термин «ген» из предложенного Менделем образа пакета наследственной информации. Примерно в то же время британский ученый Уильям Бэтсон образовал от слова «ген» название дисциплины, занимающейся природой и процессами наследования, — *генетика*.

Если открыть в Интернете современный толковый словарь, можно найти такое определение гена: «Базовая физическая единица наследования; линейная последовательность нуклеотидов, представляющая собой сегмент ДНК и содержащая закодированные инструкции для синтеза РНК, которая после преобразования в белок приводит к экспрессии наследственных свойств»\*. Но Мендель совсем не так представлял гены, а о ДНК и вовсе не подозревал. Его исследования были опубликованы в непопулярных изданиях, забыты на 40 лет, а затем заново открыты и переосмыслены. Однако в свое время представление Менделя о генах как о дискретных элементах наследственности помогло раскрыть важную медицинскую тайну: как некоторые заболевания проявляются через наследственные искажения.

---

\* Источник: <http://www.dictionary.com/browse/gene>.

Сегодня мы знаем, что гены — это базовые составные элементы наследственности. Они сродни атомам, частицам вещества, из которых состоит весь физический мир. В первые десятилетия XX века никто не представлял, из чего сделаны гены или как они работают, но некоторые ученые пытались исследовать их через физическую экспрессию, например, при формировании эмбрионов или в ходе наследственных заболеваний. Генетик Томас Хант Морган, работавший в лаборатории в Чикаго, использовал в качестве экспериментальной модели для своего новаторского исследования плодовых мушек. Его сотрудники обнаружили, что гены расположены в хромосомах — структурах, находящихся в ядрах половых клеток насекомых. Генетик-ботаник Барбара Макклинток подтвердила, что это верно и для растений. Она разработала технологии, позволившие биологам увидеть хромосомы в клетках кукурузы. Это привело к невероятному открытию: оказывается, во время формирования мужских и женских половых клеток совпадающие, или гомологичные, хромосомы обоих родителей располагаются друг напротив друга, а затем обмениваются одинаковыми частями. Так потомок наследует смешанные признаки отца и матери. Это интересное генетическое явление (называемое гомологичной половой рекомбинацией) объясняет, почему дети одних родителей отличаются друг от друга.

К началу 1930-х годов биологи и медики-исследователи уже понимали, что гены представляют собой физические объекты — химические информационные блоки, нанизанные на хромосомы, как бусины на леску. Если использовать другое сравнение, то геном можно назвать библиотекой химической информации, в которой хромосомы играют роль книг. В этом случае дискретные единицы, называемые генами, — это отдельные слова на книжных страницах. Библиотеки хранятся в ядрах половых кле-

ток, то есть в яйцеклетках и сперматозоидах. Человеческая библиотека насчитывает по 46 книг в каждой клетке. Яйцеклетка и сперматозоид содержат по 23 хромосомы, и при зачатии ребенка два набора хромосом сливаются в оплодотворенной яйцеклетке. Но ответ на одну загадку наследования лишь открыл ящик Пандоры, полный новых генетических тайн, которые в изобилии встречаются среди живых организмов нашей плодородной планеты.

Например, неужели все формы жизни — от червей до орлов, от протистов, копошащихся в иле водоемов, до человечества — имеют в своих хромосомах одинаковые гены?

Микроскопические одноклеточные существа (бактерии, археи и другие) не хранят наследственную информацию в ядре. Такие живые организмы называют *прокариотами*, то есть *доядерными*. У всех остальных форм жизни, называемых *эукариотами*, наследственная информация содержится в ядрах клеток. Исследования плодовых мушек и растений, а также медицинские опыты показывают, что для всех эукариотов характерны общие глубинные черты. Но можно ли применить те же генетические понятия (начиная с гена) к прокариотам, которые размножаются вегетативно почкованием и не образуют половых клеток? На заре бактериологии велись споры, можно ли вообще считать бактерии формами жизни. А вирусы, которые зачастую гораздо мельче бактерий, и вовсе были очень слабо изучены.

С течением времени многие ученые пришли к выводу, что бактерии являются живыми организмами, и начали классифицировать их в соответствии с биномиальной линнеевской системой. Так, возбудитель туберкулеза был назван *Mycobacterium tuberculosis*, а вызывающий нагноение коккоподобный микроб — *Staphylococcus aureus*. Будучи крайним консерватором, Освальд Эвери не торопился примкнуть ни к одному из лаге-

рей, воздерживался от использования биномиальной системы и по-прежнему использовал выражение «туберкулезная бактерия». Интересно, что Дюбо, который знал Эвери лучше других коллег, наблюдал у него такую же консервативность в подходе к лабораторным исследованиям. Наука должна с пуританской строгостью придерживаться только фактов, которые можно вывести логически и однозначно подтвердить лабораторным путем.

В 1882 году немецкий врач Роберт Кох открыл, что возбудителем смертельно опасной на то время болезни — туберкулеза — является *Mycobacterium tuberculosis*. Кох составил логическое правило, чтобы выявлять болезнетворность того или иного микроорганизма. Это правило называется постулатами Коха. После идентификации возбудитель заболевания исследовали под микроскопом и должным образом классифицировали. Если клетки микроорганизма были круглыми, его называли кокком, если продолговатыми — палочкой, а если спиралевидными — спирохетой. Бактериологи методично исследовали культурную среду, в которой тот или иной организм растет лучше всего: чистый агар или агар с добавлением бычьей крови либо что-то еще. Они также изучали внешний вид бактериальных колоний на культуральных планшетах: их цвет, размер, хаотичность или упорядоченность границ, выпуклость или уплощенность, гранулированность и различные геометрические формы, которые принимала та или иная колония. Научная база учебников по бактериологии расширялась за счет точных исследований и наблюдений. По мере роста знаний в борьбе против инфекций применялись все новые и новые открытия.

Среди полезной информации, которую бактериологи получили о болезнетворных (патогенных) бактериях, был и такой

факт: течение болезни и, соответственно, поведение возбудителя в отношении носителя заболевания можно изменить с помощью определенных мер (например, используя определенную последовательность культур в лаборатории или заражая подопытных животных бактериями разных поколений). Такие манипуляции позволяли усилить или ослабить болезнь, делая микроб более или менее вирулентным. Бактериологи искали способы использования этих знаний в медицине. Так, во Франции Луи Пастер применил принцип ослабления возбудителей и разработал первую эффективную вакцину от бешенства, считавшегося смертельным заболеванием.

В результате этих исследований ученые также заметили, что после усиления или ослабления вирулентности микроба перемены в его поведении передавались будущим поколениям. Но может ли это происходить за счет каких-либо изменений наследственности?

Бактериологи объясняли это явление *адаптацией*. Данный термин как раз начал входить в моду у эволюционных биологов и обозначал эволюционные изменения в живых организмах, возникающие с течением времени в связи с приспособлением к среде. Тогда ученые еще не предполагали, что наследственность бактерий может определяться генами, поэтому пытались связывать ее с физическим строением самих микроорганизмов и их колоний, с внутренними химическими процессами или даже с их поведением в отношении носителей. Это были измеримые характеристики, бактериальный эквивалент того, что эволюционные биологи называют *фенотипом* (совокупность физических свойств организма в отличие от генотипа, то есть комплекса генетических характеристик).

Бактериологи также установили, что одни и те же бактерии могут существовать в нескольких подтипах, различие между



которыми зачастую определяется антителами. Такие подтипы называют серотипами. В 1921 году британский бактериолог Дж. А. Аркрайт заметил, что колонии вирулентного типа возбудителя дизентерии *Shigella*, выращенные на покрытых слизью культуральных планшетах, имели гладкую поверхность и выпуклую полусферическую форму, в то время как колонии ослабленных и неvirulentных бактерий того же вида имели изломанные границы и шероховатую поверхность и были гораздо более плоскими. Для описания характеристик таких колоний он ввел термины «гладкий» и «шероховатый» (или S и R — от английских слов smooth и rough). Аркрайт отметил, что R-формы возникают в культурах, выращенных в искусственной среде, а не в колониях бактерий, взятых из тканей зараженного человека. Он пришел к выводу, что своими глазами наблюдает дарвиновский процесс эволюции.

Вот как Аркрайт писал об этом: «Инфицированный человеческий организм можно считать средой, задающей патогенным бактериям такую форму, в которой они обычно встречаются нам».

Вскоре исследователи из других стран подтвердили, что утрата вирулентности некоторыми патогенными бактериями сопровождалась такими же изменениями во внешнем виде колоний. В 1923 году Фредерик Гриффит, эпидемиолог, работавший в Министерстве здравоохранения в Лондоне, сообщил, что пневмококки (возбудители эпидемической пневмонии и менингита, которые особенно интересовали Освальда Эвери в Рокфеллеровской лаборатории) формируют аналогичные S- и R-формы на культуральных планшетах. Гриффит был известен как добросовестный ученый, и Эвери был заинтригован.

Эксперименты Гриффита имели и другие результаты, которые поразили и даже шокировали Эвери.