

*Веронике, нашему живому чуду*

CARL ZIMMER

# MICROCOSM

E. coli and the New Science of Life

Pantheon Books, New York

КАРЛ ЦИММЕР

# МИКРОКОСМ

E. coli и новая наука о жизни



Династия



Москва  
2013

УДК 579.6  
ББК 28.4  
Ц61

Переводчик Наталья Лисова  
Научный редактор Александр Марков,  
доктор биологических наук  
Редактор Мария Несмеянова

Ц61

**Циммер К.**

Микрокосм: *E. coli* и новая наука о жизни / Карл Циммер; Пер. с англ. — М.: Альпина нон-фикшн, 2013. — 394 с.

ISBN 978-5-91671-269-8

*E. coli*, или кишечная палочка, — микроорганизм, с которым мы сталкиваемся практически ежедневно, но который при этом является одним из важнейших инструментов биологической науки. С ним связаны многие крупнейшие события в истории биологии, от открытия ДНК до новейших достижений геной инженерии. *E. coli* — самое изученное живое существо на Земле.

Интересно, что *E. coli* — общественный микроб. Автор проводит удивительные и тревожные параллели между жизнью *E. coli* и нашей собственной жизнью. Он показывает, как этот микроорганизм меняется практически на глазах исследователей, раскрывая перед их изумленным взором миллиарды лет эволюции, закодированные в его геноме.

УДК 579.6  
ББК 28.4

Издание подготовлено при поддержке  
Фонда Дмитрия Зимины «Династия»



Династия

Фонд некоммерческих программ «Династия» основан в 2001 г. Дмитрием Борисовичем Зиминым, почетным президентом компании «Вымпелком». Приоритетные направления деятельности Фонда — поддержка фундаментальной науки и образования в России, популяризация науки и просвещение. В рамках программы по популяризации науки Фондом запущено несколько проектов. В их числе — сайт [elementy.ru](http://elementy.ru), ставший одним из ведущих в русскоязычном Интернете тематических ресурсов, а также проект «Библиотека «Династии» — издание современных научно-популярных книг, тщательно отобранных экспертами-учеными. Книга, которую вы держите в руках, выпущена в рамках этого проекта. Более подробную информацию о Фонде «Династия» вы найдете по адресу [www.dynastyfdn.ru](http://www.dynastyfdn.ru).

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети Интернет и в корпоративных сетях, а также запись в память ЭВМ для частного или публичного использования, без письменного разрешения владельца авторских прав. По вопросу организации доступа к электронной библиотеке издательства обращайтесь по адресу [lib@alpinabook.ru](mailto:lib@alpinabook.ru).

ISBN 978-5-91671-269-8 (рус.)  
ISBN 978-0-307-27686-5 (англ.)

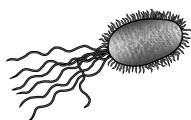
© Carl Zimmer, 2008  
© Издание на русском языке, перевод, оформление.  
ООО «Альпина нон-фикшн», 2013

# СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Росчерк жизни . . . . .	7
Глава 2. <i>E. coli</i> и слон . . . . .	12
Глава 3. Система . . . . .	58
Глава 4. Путеводитель наблюдателя за <i>E. coli</i> . . . . .	91
Глава 5. Вечный поток . . . . .	116
Глава 6. Смерть и доброта . . . . .	143
Глава 7. Дарвин в аптеке. . . . .	173
Глава 8. Открытый код . . . . .	202
Глава 9. Палимпсест . . . . .	223
Глава 10. Играющая природа . . . . .	280
Глава 11. N равно единице? . . . . .	343
Благодарности. . . . .	356
Библиография . . . . .	358
Предметный указатель . . . . .	379



## РОСЧЕРК ЖИЗНИ



Я ДЕРЖУ В РУКАХ прозрачную круглую коробочку и смотрю в окно. Всюду жизнь: двор зарос овсяницей и клевером, зверобой тянет листочки к солнцу и привлекает цветками жужжащих шмелей.

Рыжий кот притаился под кустом сирени и, задрав голову, выслеживает зазевавшегося щегла. В небе летают снежные цапли и чайки. Нагло выглядывают из травы поганки и весёлки. У них есть общая черта, отличающая их от валунов и водопадов, катеров и канцелярских кнопок, — они живые.

Нам-то понятно, что эти объекты живые, но совершенно не очевидно, что значит быть живыми для них самих. Как все молекулы в теле снежной цапли умудряются работать согласованно и поддерживать жизнь птицы? Хороший вопрос, особенно с учетом того факта, что ученые на данный момент расшифровали лишь несколько коротких участков ДНК снежной цапли. Большинство встречающихся на Земле видов живых существ таят такие же загадки. Даже о себе мы знаем не так уж много. Да, сегодня мы можем прочесть весь геном человека, все 3,5 млрд пар нуклеотидов ДНК, с помощью которых записан «рецепт изготовления» *Homo sapiens*. В этом генетическом фолианте ученым удалось идентифицировать около 18 000 генов, каждый из которых кодирует один из белков — строительных материалов нашего тела. При этом ученые не имеют представления о том, для чего нужна

добрая треть упомянутых генов, и слабо понимают назначение большинства остальных. Мало того, наше невежество простирается гораздо дальше этих загадочных генов. Ведь гены, кодирующие белки, составляют всего лишь около 2% человеческого генома. Остальные девяносто восемь – практически неисследованная территория.

На всей планете есть лишь несколько видов живых существ, представляющих собой исключение из этого правила. Крупнейшее из исключений живет в круглой пластиковой коробочке, которую я держу в руках. Сама коробочка – чашка Петри – кажется совершенно безжизненной по сравнению с биологическим буйством за окном. На обратной стороне крышки видны несколько капелек воды. На дне чашки находится слой агара – плотного серого студня, изготовленного из водорослей с добавлением сахара и других веществ. На поверхности агара можно разглядеть цепочку бледно-золотистых точек, словно след кисти художника-пуантилиста. В каждой из этих точек – миллионы бактерий. Все они принадлежат к виду, который ученые интенсивно изучали в течение столетия и теперь понимают лучше, чем практически любой другой вид на Земле. Именно этот вид стал моим проводником в жизнь – экспертом, способным рассказать о том, чем живые организмы отличаются от безжизненной материи, о принципах, которым подчиняются все живые существа, будь то бактерия, снежная цапля или любопытный человек. Я переворачиваю коробочку. На дне, на кусочке пластыря, надпись: *E. coli* K-12 (штамм P1).

Я стал обладателем чашки Петри с кишечной палочкой *Escherichia coli* во время посещения Лабораторий Осборна – похожего на крепость здания на территории Йельского университета. На четвертом его этаже располагается лаборатория, заставленная инкубаторами с не-



аппетитным содержимым и бутылками, наполненными мутной жидкостью. Аспирантка Надя Моралес надела перчатки лилового цвета и поставила на лабораторный стол две чашки Петри — одну стерильную, другую с мутной кашицей, кишащей *E. coli*. Она взяла специальную петлю — изогнутую проволочку на пластмассовой ручке — и сунула ее в пламя газовой горелки. Петля засветилась оранжевым. Моралес вынула ее из пламени, дала остыть, а затем погрузила в кашицу. Открыв пустую чашку, она мазнула капелькой кашицы по стерильному агару — будто подпись поставила. После этого девушка тщательно закрыла крышку чашки и проклеила стык пластырем.

— Вероятно, первые колонии вы увидите завтра, — сказала она, подавая мне чашку. — А через несколько дней она завоняет.

Казалось, аспирантка дала мне философский камень. Очень скоро в безжизненном агаре моей чашки Петри закипели невиданные химические процессы. Старые молекулы распадались на части и соединялись в совершенно иных сочетаниях. Из воздуха в чашке исчезали молекулы кислорода, вместо них появлялся углекислый газ и капельки воды на крышке. Все пространство чашки было завоевано жизнью. Если бы у меня был микроскоп, я мог бы все это время наблюдать, как сотни *E. coli*, подаренных мне Моралес, передвигались по чашке, питались и росли. По форме каждая из них напоминает микроскопическую подводную лодку, защищенную оболочкой из липидов и полисахаридов. За ней тянутся похожие на пропеллеры хвостики, вращающиеся с частотой несколько сотен раз в секунду. Бактерия построена из десятков миллионов молекул, которые, сталкиваясь и взаимодействуя друг с другом, обеспечивают ее рост. *E. coli*, доросшая до до-

статочной длины, делится ровно пополам. Делясь снова и снова, она дает начало миниатюрной династии; именно эти династии, набрав численность, становятся видимыми как золотистые точки. Из этих точек складывается след живого росчерка аспирантки Моралес.

Если вам прежде доводилось слышать о кишечной палочке *E. coli* только в новостях, где речь шла о пищевых отравлениях, то выбор именно этого микроорганизма в проводники к тайнам жизни может показаться странным. Бесспорно, среди эшерихий есть и смертельно опасные штаммы. Но большая их часть совершенно безобидна. Примерно сотня миллиардов *E. coli* мирно живет в моем кишечнике, еще сотня миллиардов – в вашем; они во множестве населяют организм практически любого теплокровного животного на Земле. Их можно встретить в реках и озерах, в лесах и городских дворах. Помимо этого *E. coli* обитает в тысячах лабораторий, где ее разводят в бутылках с пенящимся содержимым и размазывают по чашкам Петри.

В начале XX в. ученые, стремясь познать природу жизни, начали исследовать безвредные штаммы *E. coli*. И кое-кому из них уже в конце первого десятилетия пришлось съездить в Стокгольм за Нобелевскими премиями, присужденными за эти работы. Позже новые поколения ученых пытались разобраться в устройстве *E. coli*. Они тщательно изучили большую часть из четырех с чем-то тысяч генов этого микроорганизма и открыли новые законы жизни.

Именно на примере *E. coli* мы начинаем понимать, как гены согласованно работают, поддерживая жизнь, и как жизнь попирает стремление Вселенной к порядку и хаосу. *E. coli* – одноклеточный микроорганизм и как таковой имеет на первый взгляд мало общего

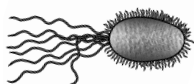
с представителями высокоорганизованных видов, таких как наш. Но ученые продолжают находить все новые и новые параллели между нами. Как и мы, *E. coli* должна жить рядом с другими представителями своего вида, сотрудничать, конфликтовать и общаться с ними. Подобно нам, *E. coli* представляет собой продукт эволюции. Сегодня ученые могут пронаблюдать, как происходит эволюция *E. coli* – мутацию за мутацией. Вдобавок, исследуя *E. coli*, они видят древнюю историю живых существ – в том числе и нашу; эта история включает в себя, в частности, происхождение сложных структурных элементов клетки – общего предка всех живых организмов, мир до возникновения ДНК. *E. coli* может рассказать нам не только о собственной давней истории, но и о действии естественного отбора, сформировавшего некоторые важнейшие черты нашего сегодняшнего мира – от альтруизма до смерти.

На примере *E. coli* мы можем увидеть историю жизни, а также ее будущее. В 1970-е гг., когда ученые впервые пробовали вносить изменения в живые организмы, объектом для своих исследований они выбрали именно *E. coli*. Сегодняшнее поколение генных инженеров манипулирует *E. coli* еще более решительно, расширяя при этом границы наших представлений о том, что такое жизнь. Знания, полученные при изучении *E. coli*, помогают генетикам изменять другие виды, например кукурузу, свиней, рыб. Может быть, пройдет совсем немного времени, и они приступят к работе с человеком. Но первой была *E. coli*.

Я подношу чашку Петри к окну. Сквозь агаровую дымку проглядывают все те же деревья и цветы. Каждая точка золотистого росчерка преломляет изображение. Я смотрю на жизнь сквозь увеличительное стекло, состоящее из миллионов *E. coli*.

## Е. COLI И СЛОН

### «РОСКОШНЫЙ РОСТ»



ESCHERICHIA COLI ОБИТАЛА В ОРГАНИЗМЕ наших предков на протяжении миллионов лет еще тогда, когда предки эти вовсе не были людьми. Но только в 1885 г. вид *Homo sapiens* и его жильцы были официально представлены друг другу. Немецкий педиатр по имени Теодор Эшерих занимался выделением бактерий из пеленок здоровых младенцев и среди обнаруженных им видов заметил палочковидный микроб, демонстрировавший «невероятный, роскошный рост». Этот микроорганизм прекрасно рос в любой пище — молоке, картофеле, крови.

Современная биология тогда только зарождалась, и Эшерих мало что мог сказать о новой бактерии помимо того, что она существует. В 1880-е гг. ученые практически ничего не знали о том, что происходит внутри *E. coli* — как именно молоко, картофель или кровь превращаются в живую материю. Ученые сходились во мнении, что живой организм подобен биологической печи, где сжигается топливо-пища и производятся тепло, отходы и органические молекулы. Но о том, нужна ли для этих превращений загадочная «искра жизни» или это всего лишь разновидность обычных химических процессов, которые можно воспроизвести в любой лаборатории, шли горячие споры.

Бактерии во времена Эшериха представлялись особенно загадочными. Казалось, что эти существа принципиально отличаются от животных и других многоклеточных организмов. К примеру, человеческая клетка по размеру в тысячи раз превосходит *E. coli*. У нее сложная внутренняя «география»: в центре клетки находится большой мешочек, получивший название ядра, в котором располагаются гигантские образования — хромосомы. У бактерий же ученые не смогли обнаружить не только ядер, но и вообще почти ничего. Бактерии казались крохотными безликими мешочками с жизнотворной слизью, зависшими где-то на границе между жизнью и нежизнью.

Эшерих, врач-педиатр с передовым мышлением, принял радикально новую точку зрения на устройство бактерий: они вовсе не пассивные мешочки со слизью, а живые существа, способные инфицировать людей и вызывать болезни. Как педиатра его больше всего тревожило заболевание, которое он назвал «самым убийственным из всех кишечных болезней», — диарея, или в просторечии понос. В XIX в. младенческая смертность от диареи в Германии была ужасающей, и врачи не понимали почему. Эшерих был убежден (и справедливо), что малышам убивают бактерии. Но обнаружить патогенные микробы было очень непросто, потому что в кишечнике даже самых здоровых младенцев полным-полно бактерий. Прежде чем распознать микроба-убийцу, Эшериху надо было отбросить все безвредные виды микроорганизмов.

«Казалось бы, попытка проверить и отделить случайно обнаруженные бактерии — бессмысленное и сомнительное занятие», — писал он. Но ученый все же попытался это сделать и в процессе исследований наткнулся на вроде бы безобидного обитателя кишечника, которого мы сегодня называем *E. coli*.

Эшерих опубликовал краткое описание *E. coli* в одном из немецких медицинских журналов вместе с небольшим групповым портретом палочковидных бактерий. Его открытие не вызвало никакого фурора. После смерти Эшериха в 1911 г. на его надгробном камне не выгравировали об этом ни слова. *E. coli* была всего лишь одной из строчек в длинном списке видов бактерий, которые в те годы обнаруживали ученые. Тем не менее именно это открытие оказалось главным вкладом Эшериха в науку.

С тех пор невероятный, роскошный рост *E. coli* наблюдали в лабораториях всего мира. Пытаясь разобраться в механизмах этого роста и таким образом понять фундаментальные основы жизни, ученые проводили тысячи экспериментов. Конечно, в развитии современной биологии сыграли свою роль и другие виды. Плодовая мушка дрозофила и кресс водяной, укусная нематода и хлебная плесень также поделились с нами своими секретами. Но история *E. coli* поразительно и неразрывно переплелась с историей современной биологии. Когда ученые едва ли не до драки спорили по поводу очередного фундаментального вопроса жизни — из чего состоят гены и у всех ли живых организмов есть гены, — то главным свидетелем и экспертом в этих спорах зачастую выступала именно *E. coli*. Разобравшись, как *E. coli* обеспечивает свой роскошный рост — как она выживает, питается и размножается, — биологи сделали огромный шаг к пониманию механизма жизни как таковой. В 1969 г. биолог Макс Дельбрюк, получая Нобелевскую премию за открытия, сделанные при изучении вирусов, инфицирующих *E. coli*, заявил: «Мы можем открытым текстом сказать: “Эта загадка жизни разрешена”».

## ЕДИНСТВО ЖИЗНИ

Первоначально Эшерих назвал свою бактерию *Bacterium coli communis* – бактерия толстой кишки обыкновенная. В 1918 г., через семь лет после смерти Эшериха, ученые переименовали бактерию в его честь: *Escherichia coli*. К моменту получения нового имени бактерия Эшериха успела начать новую жизнь. Уже тогда микробиологи стали миллиардами выращивать ее в своих лабораториях.

В начале XX в. ученые пытались «разобрать» живые клетки на части, чтобы понять, из чего они сделаны и как превращают сырье в живую материю. Одни ученые исследовали клетки мышечной ткани коровы, другие – сперму лосося. Многие работали с бактериями, в том числе и с *E. coli*. Во всех исследованных живых организмах они обнаруживали один и тот же базовый набор молекул. Основное внимание ученые сосредоточили на белках. Оказалось, что некоторые белки придают живому форму и структуру – это коллаген в коже или кератин в конских копытах. Другие белки, получившие название ферментов, побуждают определенные молекулы вступать в химические реакции. Одни ферменты отщепляют атомы от молекул, другие, наоборот, связывают молекулы друг с другом.

Существует безумное количество разнообразных белков, но их объединяет одно общее фундаментальное свойство. Все белки, где бы они ни образовались – в организме человека или в бактериальной клетке, – построены из одних и тех же «деталей» – 20 небольших молекул, именуемых аминокислотами. И работают белки в бактериях примерно так же, как и в человеческом организме. Ученые с удивлением обнаружили, что одни и те же фер-

менты часто отвечают за одни и те же химические реакции у всех без исключения видов.

«От слона до маслянокислой бактерии – всюду одно и то же!» – заявил в 1926 г. голландский биохимик Альберт Клюйвер.

Может быть, биохимические основы и одинаковы у всех живых организмов, но и различия между ними огромны. Самое важное из них – наследственность. В начале XX в. генетики открыли законы, в соответствии с которыми животные, растения и грибы передают потомкам свои гены. Но бактерии, такие как *E. coli*, казалось, не хотели играть по общим правилам. Более того, на первый взгляд у них вообще не было генов.

Большую часть информации о наследственности генетики в то время получали из лабораторий, наполненных мушками и гнилыми бананами. Томас Хант Морган, биолог из Колумбийского университета, разводил плодовую мушку дрозофилу – *Drosophila melanogaster*, чтобы выяснить, как родительские признаки передаются потомкам. Морган назвал факторы, определяющие те или иные признаки, генами, хотя о том, что такое на самом деле гены, не имел никакого представления. Он знал, однако, что свои гены потомку передают и мать, и отец, и что иногда ген может не проявиться в первом поколении, но вновь «всплыть на поверхность» в следующем. Он мог скрестить красноглазую мушку с белоглазой и получить целое поколение исключительно красноглазых мушек. Но если он скрещивал этих гибридных мушек между собой, то у некоторых мушек второго поколения вновь появлялись белые глаза.

Морган и его студенты искали в клетках дрозофилы молекулы, которые могли бы иметь какое-то отношение к этим таинственным генам. Их внимание привлекли



странные структуры в ядре клетки – хромосомы. После специальной окраски хромосомы становятся похожи на мятые полосатые чулки. При этом ученые обнаружили, что полосы на хромосомах дрозофилы столь же характерны и уникальны, как и вездесущие ныне штрихкоды. Большая часть хромосом парная, при этом одна хромосома в паре унаследована от матери, другая – от отца. Сравнив их «полоски», Морган и его студенты показали, что от поколения к поколению они могут меняться. В процессе развития половых клеток дрозофилы парные хромосомы подходят друг к другу вплотную и обмениваются сегментами. От того, какие именно сегменты унаследует мушка-потомок, зависит и комбинация генов, которую она получит.

Закономерности наследования выглядели почти как какие-то математические абстракции. Джордж Бидл, один из аспирантов Моргана, решил вернуть гены с высот абстракции на землю и попытался выяснить в точности, как именно гены определяют цвет волос и другие признаки. Вместе с биохимиком Эдвардом Тейтемом Бидл попытался проследить путь от генов дрозофилы до молекул, из которых состоит окрашивающий ее глаза пигмент. Однако этот эксперимент оказался слишком сложным. Бидл и Тейтем отказались от плодовых мушек в пользу более простого вида – хлебной плесени *Neurospora crassa*.

Конечно, у хлебной плесени нет таких очевидных признаков, как глаза и крылья; тем не менее она синтезирует многочисленные ферменты, часть из которых отвечает за производство аминокислот. Чтобы посмотреть, каким образом гены плесени управляют синтезом этих ферментов, Бидл и Тейтем подвергали плесень воздействию рентгеновского излучения. Ученые знали, что у личинок мух при подобном воздействии некото-

рые гены мутируют, и эти мутации приводят к появлению новых признаков — лишних крылышек или другой окраски глаз, которые мутанты могут передавать следующим поколениям.

Теперь Бидл и Тейтем занялись производством мутантов хлебной плесени. Некоторые из них теряли способность синтезировать определенные аминокислоты, потому что лишались ключевого фермента. Но если Бидл и Тейтем затем скрещивали мутантную плесень с обычной, то некоторые потомки такого союза вновь обретали эту способность. В 1941 г. ученые сделали вывод: за каждым ферментом хлебной плесени стоит один ген.

Вырисовывалась смутная, но непротиворечивая картина того, как работают гены — по крайней мере гены животных, растений и грибов. Но бактериям в этой картине, казалось, места не было. Становилось все очевиднее, что гены находятся в хромосомах, а у бактерий хромосомы, на первый взгляд, вообще отсутствовали. Если у них и есть гены, то в те времена ученые почти не надеялись их найти. Гены дрозофилы удавалось изучать благодаря тому, что мушки размножаются половым путем. В ходе этого процесса хромосомы обмениваются участками, и гены попадают к потомкам в разных сочетаниях. На бактериях, однако, ученые не могли проводить подобных экспериментов, потому что они не имеют пола. На первый взгляд бактерия просто растет, а затем делится пополам. Многие исследователи рассматривали бактерии просто как мягкие мешочки с ферментами — принципиально иной тип жизни.

Со временем выяснилось, однако, что вся жизнь на Земле, включая и бактериальную, основана на одних и тех же фундаментальных принципах. Раскрыть ученым многие тайны этого единства было суждено бактерии

*E. coli*, которая стала для биологов одним из самых мощных инструментов исследования жизни.

Превращение обычной бактерии в инструмент науки началось с простого вопроса. Эдвард Тейтем заинтересовался, применимо ли к бактериям открытое им в экспериментах с плесенью правило «один ген — один фермент». Он решил провести такой же опыт, как с хлебной плесенью, но на этот раз облучить не плесень, а бактерии. Для эксперимента Тейтем выбрал штамм *E. coli* с обозначением K-12. Он был выделен в 1922 г. из организма больного дифтерией в штате Калифорния, и с тех пор культура этого штамма поддерживается в Стэнфордском университете для занятий по микробиологии.

Выбор Тейтема был обусловлен практическими соображениями. Подобно большинству других штаммов *E. coli*, K-12 безвреден. Кроме того, *E. coli* способна самостоятельно производить все необходимые ей аминокислоты и множество других молекул. Для питания ей почти ничего не нужно, кроме сахара, аммиака и некоторых микроэлементов. Если *E. coli* использует многочисленные ферменты, чтобы превращать пищу в живую материю, то мишеней для рентгеновского облучения у Тейтема должно было оказаться достаточно. Даже если бы облучение привело к появлению всего нескольких мутантных бактерий нужного типа, благодаря «роскошному росту», которым знаменита *E. coli*, ученый смог бы их увидеть. Ведь одна-единственная бактериальная клетка *E. coli* способна очень быстро, всего за сутки, дать колонию, видимую невооруженным глазом.

Итак, Тейтем обрабатывал колонии *E. coli* мощным рентгеновским излучением, способным убить 9999 из каждых 10 000 бактерий. Среди немногочисленных выживших он отыскивал мутантов, способных расти,

только если их обеспечивали какой-то определенной аминокислотой. С такой поддержкой мутанты могли даже размножиться, но их потомство наследовало тот же дефект. По существу, Тейтем получил такой же результат, что и в опытах с хлебной плесенью. Было похоже, что за каждым ферментом *E. coli* тоже скрывается один-единственный ген.

Это было серьезное открытие, но Эдвард Тейтем подходил к оценке его значения с осторожностью. Да, получалось, что у бактерии тоже есть гены, но наверняка он этого утверждать не мог. Лучший способ доказать наличие у биологического вида генов – скрестить мужские и женские особи и изучить их потомство. Но *E. coli*, как ни печально, бесполоа и в брак не вступает. «Поэтому понятие “ген” можно использовать по отношению к бактериям лишь в самом общем смысле», – писал Тейтем.

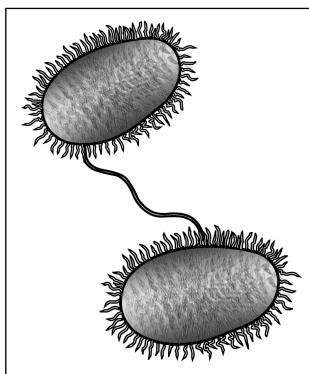
Положение несколько изменилось, когда в лаборатории Тейтема в Йельском университете появился мрачный молодой студент. Джошуа Ледербергу было всего 20 лет, но амбиции у него были серьезные: выяснить, есть ли у бактерий половое размножение. Во время службы в армии в годы Второй мировой войны Ледербергу довелось работать в военно-морском госпитале на Лонг-Айленде. В частности, он занимался исследованиями малярийного паразита, завезенного в Америку моряками, воевавшими в Тихом океане. Он наблюдал за этими простейшими и видел, что те иногда размножаются делением, а иногда образуют женские и мужские формы и вступают в половой процесс. Что если у бактерий тоже время от времени происходит половой акт, просто никто этого до сих пор не замечал? И пускай другие высмеивают его идею как необоснованную фантазию, Ледерберг твердо решил, что игра стоит свеч, и,

как он сам говорил позже, «сделал ставку на бактериальный секс».

Услышав про эксперименты Тейтема, Ледерберг понял, что их вполне можно приспособить к поиску полового размножения у бактерий. У Тейтема к тому времени уже собралась хорошая коллекция мутантных форм *E. coli* штамма K-12, в том числе и двойных мутантов — бактерий, которым для выживания требовалась постоянная подкормка двумя химическими соединениями. Ледерберг рассудил, что если смешать две разновидности двойных мутантов, то они, возможно, сумеют через половой акт передать друг другу работающие версии поврежденных генов.

Ледерберг выбрал для эксперимента мутантный штамм, не способный самостоятельно производить аминокислоту метионин и один из витаминов группы В — биотин. Второй выбранный им штамм не мог производить две другие аминокислоты — треонин и пролин. Ледерберг поместил оба штамма в бульон, насыщенный всеми четырьмя необходимыми веществами, так чтобы мутантные бактерии могли расти и размножаться. В течение нескольких недель они жили вместе в бульоне, где у них были все условия для гипотетического «секса».

Через некоторое время Ледерберг взял пробы получившейся бактериальной культуры и перенес их в свежие чашки Петри. Теперь он поместил бактерии в среду, где отсутствовали все четыре питательных вещества, которые те не умели синтезиро-



Две *E. coli* занимаются «бактериальным сексом»

вать самостоятельно: треонин, пролин, метионин и биотин. Ни один из исходных мутантных штаммов не смог бы выжить в такой среде. И если бы их потомки были всего лишь копиями предков, размышлял Ледерберг, они тоже должны были прекратить рост и погибнуть.

Несколько первых недель принесли ученому лишь разочарования — погибшие пробы, мертвые колонии, но в конце концов Ледерберг получил в одной из чашек живую и процветающую колонию *E. coli*. Какая-то часть бактерий обрела способность производить все четыре аминокислоты. Ледерберг сделал вывод о том, что их предки должны были обмениваться генами в ходе некоего процесса, сходного с половым актом\*. Кроме того, в ходе этого процесса они доказали, что обладают генами.

В последующие годы открытие Ледерберга позволило ученым разводить *E. coli* как плодовых мушек; в результате им удалось изучить ее гены намного подробнее, чем раньше. Двенадцать лет спустя, в «преклонном» возрасте 33 лет, Ледерберг (совместно с Тейтемом и Бидлом) получил Нобелевскую премию по медицине. Но в 1946 г., увидев в чашке Петри вожделенные точки колоний, развившихся из бактерий, которые появились в результате полового размножения, Ледерберг позволил себе пометить результаты опыта в своей записной книжке одним-единственным словом: «Ура!»

## ПАРАЗИТ И ЕГО ХОЗЯИН

Пока Ледерберг наблюдал, как *E. coli* занимается «сексом», другие ученые наблюдали, как эта бактерия болеет,

---

\* У бактерий этот процесс называется конъюгацией. При этом две клетки вступают в контакт и часть генетического материала из одной клетки («мужской») переносится в другую («женскую»). — *Прим. ред.*

и узнавали при этом не менее важные вещи о природе жизни.

Первым оценил, насколько информативна может быть больная *E. coli*, не биолог, а физик. Макс Дельбрюк первоначально учился у Нильса Бора и других пионеров квантовой физики. В 1930-е гг. казалось, что при помощи нескольких красивых уравнений можно разрешить многие великие загадки Вселенной. Но природа не собиралась уступать. Физиков поражало, что гены, необходимые для создания любого живого существа, будь то кенгуру или, скажем, мох печёночник, упакованы в одну-единственную клетку. Дельбрюк решил сделать темой своих исследований жизнь, или, говоря конкретнее, гены живых существ.

Ген, предположил Дельбрюк, представляет собой полимер, образованный с помощью многократного повторения одних и тех же атомных структур. Чтобы раскрыть законы, которым подчиняется этот полимер, Дельбрюк приехал в США и поступил в лабораторию Моргана, где работали с мушками. Однако, будучи физиком, он отверг весь тот клубок сложностей, к которому приводил выбор дрозофилы в качестве объекта исследования. Ему требовалась другая, более простая система, изучение которой могло бы дать гораздо больше информации. По счастливому совпадению Эмори Эллис, еще один сотрудник лаборатории Моргана, занимался изучением вирусов, инфицирующих *E. coli*.

Вирусы, способные заразить *E. coli*, были слишком малы; Дельбрюк и Эллис не могли их видеть. Насколько тогда было известно, эти вирусы проникают в своих хозяев-бактерий и размножаются внутри них; затем убивают микроорганизм и выходят наружу в поисках новых жертв. Казалось, что вирусы-потомки в точности похожи

на предков, и это позволяло предположить, что они тоже могут обладать генами. Дельбрюк и Эллис решили выяснить историю болезни *E. coli*, вызываемой вирусами-бактериофагами.

При изучении бактериофагов ученые могли опираться только на косвенные свидетельства. Стоило добавить вирусы в чашку с *E. coli*, как они проникали внутрь бактерий и начинали там размножаться. Новые бактериофаги выходили наружу, оставляя за собой бранные останки хозяина, и заражали другие бактерии. Через несколько часов культура бактерий в чашке оказывалась испещрена прозрачными лужицами – следами безжалостного побоища. «О присутствии бактериальных вирусов можно судить по погубленным бактериям, – говорил Дельбрюк, – так же как по исчезновению куска торта можно судить о присутствии маленького мальчика».

Ученые располагали лишь косвенными признаками присутствия бактериофагов, зато признаков этих было много. Целая чашка могла заполниться миллиардами новых вирусов всего за несколько часов. Необъятные возможности разработанной Дельбрюком и Эллисом методики привлекли к ним небольшую стайку молодых ученых. Они называли себя приверженцами «Церкви фагов», с папой Дельбрюком во главе. Эту молодые люди сумели наглядно продемонстрировать, что бактериофаги, инфицирующие *E. coli*, не все одинаковы. Некоторые вирусы паразитировали лишь на определенных штаммах бактерии, другие штаммы им не давались. Вызывая у вирусов мутации, исследователям удавалось добиться, что эти вирусы начинали заражать новые штаммы, причем способность поражать *E. coli* передавалась по наследству. Стало ясно, что у вирусов тоже есть гены, причем гены, которые, по идее, должны быть очень похожи на гены хозяина, то есть *E. coli*.



На самом деле гены хозяина и паразита настолько похожи, что некоторые разновидности вирусов способны как бы встроиться в хромосомы *E. coli* и замаскироваться. Эти, как их называли, умеренные бактериофаги могли проникнуть в клетки *E. coli* и, по существу, исчезнуть\*. Носители бактериофага вели себя нормально, росли и делились точно так же, как их не зараженные вирусом собратья. Тем не менее ученые обнаружили, что бактериофаги умудрялись уцелеть внутри *E. coli*, которая исправно передавала их геном следующим поколениям бактерий. Чтобы «оживить» бактериофаг, ученым достаточно было облучить чашку с зараженной *E. coli* ультрафиолетом. Бактерии тут же лопались, выпуская на волю сотни новых вирусов, которые пускались на поиски новых хозяев, оставляя за собой прозрачные лужицы разрушения. В общем, двое сливались воедино, чтобы при случае вновь разделиться надвое.

## ИЗ ЧЕГО СДЕЛАНЫ ГЕНЫ?

В танце-слиянии *E. coli* и ее вирусов приверженцы «Церкви фагов» сумели отыскать ключи к некоторым великим загадкам жизни. А для них не было вопроса более великого, как вопрос о том, из чего сделаны гены.

До 1950-х гг. большинство ученых склонялось к мысли, что гены состоят из белков. Прямых доказательств получить не удавалось, но серьезных косвенных свидетельств было немало. Уже тогда становилось ясно, что гены есть у всех живых организмов, даже у бактерий и вирусов. Белки не менее вездесущи. При изучении плодовых мушек уче-

---

\* Умеренные бактериофаги инфицируют бактериальную клетку, но не вызывают ее гибели. — Прим. ред.

ные определили, что их гены располагаются в хромосомах; а хромосомы содержат белки. Было ясно, что молекулы в генах должны быть сложными — ведь в генах каким-то неведомым образом зашифрована информация о жизни во всех ее проявлениях. При этом ученые знали, что структура белка часто бывает весьма замысловатой. Оставалось только выяснить, как именно белки исполняют функции генов.

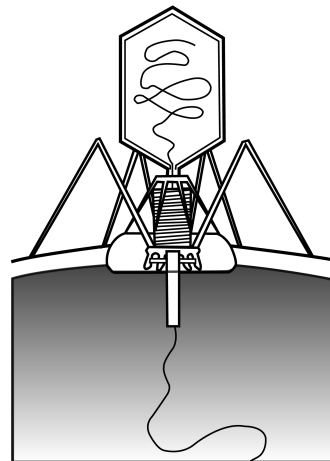
Первый серьезный вызов этой общей, хотя и не слишком определенной, позиции появился в 1944 г., когда один врач во всеуслышание заявил, что гены на самом деле состоят не из белка. Освальд Эйвери, работавший в больнице Института Рокфеллера, занимался исследованием бактерии *Pneumococcus*. У этой бактерии существует как безвредная форма, так и болезнетворная, вызывающая пневмонию. Более ранние эксперименты дали основания считать, что именно гены отвечают за различное поведение этих штаммов. Если ученые убивали опасный штамм, а затем вводили убитые бактерии мышам, то мыши не заболели. Но если убитые бактерии опасного штамма смешивали с живыми бактериями безвредного штамма *Pneumococcus*, то инъекция такой смеси убивала мышей. Безвредный штамм каким-то образом превращался в болезнетворный, и их потомки также сохраняли патогенность. Иными словами, генетический материал переходил из умерщвленных бактерий патогенного штамма к живым бактериям.

Эйвери и его коллеги стали выделять из убитых бактерий одно химическое соединение за другим и добавлять их в чашки с непатогенными штаммами бактерий. Они обнаружили, что интересующее их превращение обеспечивает только одно вещество. И это был не белок, а соединение под названием дезоксирибонуклеиновая кислота, или сокращенно ДНК.

О существовании ДНК ученые знали уже несколько десятилетий, но не представляли себе, зачем она нужна. В 1869 г. швейцарский биохимик Иоганн Мишер обнаружил в гное на повязках раненых солдат богатое фосфором вещество, которое получило название нуклеиновой кислоты. Позже ученые выяснили, что существует две почти идентичные нуклеиновые кислоты: дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая (РНК)\*. Каркас ДНК состоит из остатков фосфорной кислоты, соединенных с остатками сахара дезоксирибозы. К нему прикрепляются четыре типа богатых углеродом и азотом соединений – так называемые азотистые основания.

Было ясно, что ДНК играет в живом организме важную роль – ведь ученые находили ее практически в любых клетках. Ее обнаруживали даже в хромосомах, где, как уже было известно, располагались гены. Но многие исследователи считали, что ДНК просто обеспечивает хромосоме жесткую основу, каркас – возможно, она обвивается вокруг генов, как манжета. Мало кто думал, что ДНК имеет достаточно сложную структуру, чтобы быть материальным носителем генов. ДНК, как выразился однажды Дельбрюк, «такое глупое вещество!»

Глупое или нет, но Эйвери сделал вывод: ДНК – именно то, из чего состоят гены. Но его эксперименты не смогли убедить закоренелых скептиков:



Вирус вводит свою ДНК в клетку *E. coli*

\* РНК, в отличие от ДНК, вместо дезоксирибозы содержит рибозу. – Прим. ред.

коллеги решили, что ДНК у него была недостаточно хорошо очищена и, возможно, содержала примеси каких-то белков.

Чтобы восстановить репутацию ДНК, потребовалось еще целое десятилетие исследований на *E. coli* и ее вирусах. Пока Эйвери исследовал пневмококк в поисках генов, адепты дельбрюковой «Церкви фагов» пытались увидеть вирусы *E. coli*. Надо сказать, что вирусы в представлении ученых были уже не математическими абстракциями, а вполне материальными маленькими существами. При помощи недавно изобретенного прибора – электронного микроскопа – Дельбрюк и его коллеги обнаружили, что бактериофаги заключены в оболочку элегантно геометрической формы. Закрепившись на поверхности *E. coli*, фаг прокалывал клеточную стенку бактерии с помощью специальной белковой иголки и вводил в своего нового хозяина некую субстанцию. Гены вируса проникали в клетку *E. coli*, а пустая оболочка оставалась на ее поверхности.

Жизненный цикл вирусов, инфицирующих *E. coli*, дал ученым возможность провести простой и красивый эксперимент. Альфред Херши и Марта Чейз, исследователи из частной лаборатории в Колд-Спринг-Харбор в штате Нью-Йорк, поместили радиоактивными изотопами ДНК бактериофагов. Позволив этим вирусам внедриться в клетки *E. coli*, они затем с помощью высокоскоростного центрифугирования удалили с бактерий их пустые оболочки. Теперь радиоактивное излучение регистрировалось в бактериях, а не в покинутых оболочках.

Затем Херши и Чейз провели обратный эксперимент, в котором радиоактивные метки вводились не в ДНК, а в белок вируса. В этом случае после инфицирования *E. coli* радиоактивность сохраняли только пустые оболочки. Так через десять лет после эксперимента Эйвери Херши и Чейз подтвердили его вывод: гены состоят из ДНК.

Среди тех, кого больше других заинтересовали новые результаты, был молодой американский биолог Джеймс Уотсон. Его приняли в лоно «Церкви фагов» в возрасте всего лишь 20 лет, и при подготовке диссертации он, как и его коллеги, с энтузиазмом облучал вирусы *E. coli* рентгеновским излучением. Он прекрасно усвоил общепринятое мнение о том, что гены сделаны из белков, но собственные исследования заставили молодого ученого обратить внимание на ДНК. В эксперименте Херши и Чейз Уотсон увидел «новое убедительное доказательство того, что первичным генетическим материалом является ДНК».

Однако, чтобы понять, как ДНК может служить генетическим материалом, необходимо было как следует разобраться в структуре этого вещества. К этому времени Уотсон уже работал в Кембриджском университете, где быстро объединил усилия с Фрэнсисом Криком — британским физиком, тоже мечтавшим раскрыть тайну жизни. Вместе они тщательно изучили все данные о ДНК, собранные к тому времени учеными, и попытались разобраться, как располагаются по отношению друг к другу фосфаты, сахара и азотистые основания. В феврале 1953 г. они внезапно поняли структуру этой молекулы. Молодые люди собрали из стальных пластинок и стержней гигантскую модель, похожую на скрученную в спираль лесенку из сахаров и фосфатов, перекладинами которой служили азотистые основания.

Модель была красива, проста и красноречива. Она, казалось, сама готова была рассказать, как работают гены. Обе нити ДНК построены из миллиардов звеньев — нуклеотидов, расположенных линейно, как буквы в строке текста. Каждый нуклеотид состоит из фосфата и сахара дезоксирибозы, к которому крепится одно

из азотистых оснований. Четырем типам азотистых оснований соответствует четыре типа нуклеотидов. Сам текст может иметь бесконечное число значений в зависимости от порядка расположения нуклеотидов. Благодаря этому ДНК может вместить информацию, необходимую для строительства любого белка любого биологического вида.

Структура ДНК помогла Уотсону и Крику понять, каким образом она может репродуцироваться. Они предположили, что нити ДНК расходятся, после чего к каждой из них добавляется новая нить — этот процесс получил название «репликация». Синтез новой ДНК упрощает тот факт, что азотистые основания способны соединяться между собой лишь вполне определенным образом: у каждого типа оснований есть один-единственный возможный партнер. В результате получается идеальная копия первоначальной молекулы.

Теория получилась красивая, а вот серьезных доказательств не хватало. Макса Дельбрюка, в частности, беспокоила «проблема распутывания». Реально ли разделить двойную спираль на две отдельные нити и достроить каждую из них до полноценной молекулы ДНК, не получив взамен спутанный клубок непонятно чего? Дельбрюк попытался найти ответ на этот вопрос, но потерпел неудачу. Успех пришел в 1957 г. к другим — к магистранту Мэтью Мезельсону и научному сотруднику доктору Фрэнку Сталю из Калифорнийского технологического института. С помощью *E. coli* они поставили эксперимент, который получил известность как самый красивый в биологии.

Мезельсон и Сталь поняли, что репликацию ДНК можно отследить, если выращивать *E. coli* на особой диете. *E. coli* для роста и размножения обязательно нужен