

И.Л. Плакса<sup>1</sup>, Е.Г. Карпущенко<sup>2</sup>,  
Д.В. Овчинников<sup>2</sup>, Р.В. Деев<sup>2</sup>

## Вклад Фёдора Ароновича Левина — выпускника Военно-медицинской академии — в изучение структуры нуклеиновых кислот

<sup>1</sup>Институт стволовых клеток человека, Москва

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлен исторический обзор наиболее значимых событий и результатов научного творчества выдающихся ученых, стоявших на сложном и длинном пути открытия алфавита жизни — структуры двойной спирали дезоксирибонуклеиновой кислоты. Одним из таких первооткрывателей современной генетики является выпускник Императорской медико-хирургической академии, доктор медицины Фёдор Аронович Левин. Сложная судьба и упорный труд способствовали становлению признанного ученого-биохимика, ставшего пионером зарождавшейся на тот момент науки — генетики. Родившись в небольшом уездном городке и получив одно из лучших медицинских образований в Северной столице Российской империи, Фёдор Аронович из-за своего происхождения вынужден был уехать в Соединенные Штаты Америки. Благодаря своей многогранной научной деятельности и всепоглощающей страсти к биохимическим исследованиям Левину Ф.А. суждено было приобрести известность. 14 января 1905 г. Левина назначили на должность лаборанта в недавно созданном Рокфеллеровском институте медицинских исследований, а уже к 1907 г. его избрали действительным членом института, ответственным за отделение химии, где он и проработал до конца своей жизни. Благодаря упорному труду Фёдора Ароновича одним из главных результатов на пути расшифровки структуры дезоксирибонуклеиновых кислот стало открытие нуклеиновых кислот. Имя Левина довольно хорошо известно в зарубежной науке, в то время как на исторической родине, в стране, где Фёдор получил первоначальное образование, он малоизвестен. В статье частично восполнены исторические пробелы биографии великого биохимика, которые бы позволили и отечественным ученым гордиться за достижения соотечественника.

**Ключевые слова:** нуклеиновые кислоты, нуклеин, Фёдор Аронович Левин, биохимия, Рокфеллеровский институт, молекулярная биология, двойная спираль, генетика, геном.

В 1953 г. в журнале «Nature» была опубликована статья «Молекулярная структура нуклеиновых кислот: структура дезоксирибонуклеиновой кислоты» (рис. 1), в которой Джеймсом Уотсоном и Френсисом Криком на одной странице был подведен итог почти вековой истории изучения нуклеиновых кислот — сделано фундаментальное открытие двойной спиральной полимерной цепи остатков сахара рибозы и фосфорной кислоты — дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [1]. Считается, что именно с этого момента начинается современная молекулярная биология. В 1958 г. в «Journal of Biological Chemistry» Артуром Корнбергом были показаны результаты работы по выделению фермента, обеспечивающего синтез ДНК, который он назвал ДНК-полимеразой [2]. Следующей вехой в развитии представлений о функции ДНК были исследования американских биохимиков Маршалла Ниренберга и Иоганна Маттеи, результатом которых стала расшифровка триплетного генетического кода. С помощью каждого из четырех нуклеотидов, занимающих место в трехбуквенной системе кодона, М. Ниренберг определил существование 64 возможных комбинаций (4×4×4) трехбуквенных кодонов. Так им были расшифрованы все кодоны рибонуклеиновой кислоты (РНК) для всех двадцати известных природных аминокислот [7, 8].

В 1970 г. под руководством молекулярного биолога Хаар Гобинд Кораны в Висконсинском университете

Мэдисона был впервые синтезирован ген, а в 1979 г. была доказана его функциональная активность. Для синтеза генов использовали ферменты полимеразу и лигазу, скрепляющие вместе фрагменты ДНК, а также методики, предвосхитившие изобретение полимеразной цепной реакции [3]. Эти результаты стали поворотными в молекулярной генетике, поскольку ознаменовали начало эры рекомбинантной ДНК.

Логичным развитием изучения ДНК стал проект под руководством Джеймса Уотсона в 1990 г. под названием «Геном человека», целью которого было секвенирование (расшифровка) 95% ДНК. В 2003 г. он был официально закончен с результатом секвенирования 99,99% ДНК. Несмотря на то, что по-прежнему остаются малоизученные участки, а также отсутствует ясное понимание функции всех генов и их регуляции, кроме очевидной фундаментальной значимости, определение структуры человеческих генов является важным шагом для разработки новых лекарственных препаратов и развития других аспектов здравоохранения.

Несомненно, что такой существенный прогресс, достигнутый человечеством за столь короткое время, стал возможным благодаря фундаментальным открытиям биохимии нуклеиновых кислот, их значения для реализации и передачи наследственной информации, которые произошли на протяжении четырех десятилетий рубежа XIX и XX вв.

## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

## A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical lines mark the fibre axis.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining  $\beta$ -D-deoxyribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furbert's<sup>2</sup> model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furbert's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally<sup>3,4</sup> that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data<sup>3,4</sup> on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.

Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

он заинтересовался изучением биохимии. Ф. Мишер прибыл работать в Тюбингенский университет к Эрнсту Хоппе-Зейлеру в 1868 г.

Одним из его главных интересов было исследование биохимического состава клеток. В отличие от коллег, занимавшихся изучением данного вопроса, им в качестве объекта исследования были выбраны лейкоциты, по его мнению, «наиболее простой и независимый тип клеток» [10]. Изначально он безуспешно пытался выделить их в достаточном количестве из лимфатических узлов. Многочисленные неудачные попытки привели к идее использования с этой целью гнойного отделяемого. Врачи хирургической клиники Тюбингена не пожалели бинтов с гнойным отделяемым. В течение нескольких месяцев Ф. Мишер разработал протокол, позволявший выделять лейкоцитарный детрит из этого материала в достаточном для химического анализа количестве. В ходе исследований по изучению химического состава лейкоцитов, наряду с известными на тот момент компонентами клеток, им было получено вещество, обладающее ранее неизвестными свойствами. Фридрих Мишер в своих письмах Вильгельму Гису писал: «Основываясь на известных данных о гистохимии, могу предположить, что данное вещество может относиться к ядру» [10]. Это было чрезвычайно важным предположением, поскольку ранее биохимию клеточного ядра никто не изучал. В течение следующего года Ф. Мишер разработал методику, позволяющую отделять ядро от цитоплазмы клетки путём многократного промывания лейкоцитов в слабом растворе соляной кислоты, что позволило ему более тщательно подойти к изучению его химического состава. Как он сам писал своему дяде: «В ходе моих экспериментов по изучению биохимического состава ядер лейкоцитов мною было получено вещество, которое образует осадок с раствором щёлочи, который не растворяется в воде, в уксусной кислоте и в солевом растворе, а также не относится к известным белкам, так как содержит большое количество фосфора» [1]. В связи с этим полученное вещество было названо «нуклеин».

Самим Эрнстом Хоппе-Зейлером, который на тот момент являлся редактором первого в мире журнала о биохимии, «Физиологическая химия», информация, представленная в статье, была воспринята скептически, что объясняется новыми свойствами полученного вещества: в то время было известно лишь одно соединение, содержащее фосфор – лецитин. Опыты были повторены им лично, в результате чего были получены данные, что химический состав ядра действительно значимо отличается от цитоплазмы, а свойства нуклеина от свойств, известных на тот день соединений. Только после проверки данных Ф. Мишера статья увидела свет (1871), началась эра изучения нуклеиновых кислот [10].

Всю последующую жизнь Фридрих Мишер изучал «нуклеин». В ходе многочисленных исследований им было показано, что это вещество обладает кислотными свойствами, присутствует в большем количестве в

Рис. 1. Фотокопия фрагмента 1 страницы статьи Джеймсона Уотсона и Френсиса Крика [12]

История изучения нуклеиновых кислот начинается с 1869 года в стенах замка Хоэнтюбинген, который располагается в старинном германском университетском городе Тюбингене, в центре федеральной земли Баден-Вюртемберг (рис. 2).

Здесь находилась лаборатория, которой руководил известный в тот период времени химик Эрнст Феликс Хоппе-Зейлер (рис. 3), внёсший значительный вклад в изучение гемоглобина и считавшийся пионером нового направления в химии – физиологической химии (биохимии).

Среди его учеников были Иоганн Фридрих Мишер (рис. 4) и Альбрехт Коссель. Первый из них – врач из швейцарского города Базель, который родился в семье талантливых исследователей, таких как его отец, Джон Мишер, и дядя, Вильгельм Гис, которые были профессорами анатомии и гистологии в Базельском университете. Страдая слабым слухом, причиной чему было перенесённое заболевание, и понимая невозможность построить карьеру врача-клинициста,



Рис. 2. Замок Хоэнтюбинген (из архива Тюбингенского университета)

пролиферирующих клетках и является обязательным компонентом ядра клетки. Основываясь на данных, что «нуклеин» в значительном количестве содержится в ядре, им было принято решение о необходимости проведения исследований со сперматозоидами, поскольку из-за особенностей их структуры в них «...ничего кроме протаминов и нуклеина не представлено в значимом количестве. Необходимо выполнить количественный анализ, так как, по-видимому, это

может играть важную роль в изучении теории оплодотворения» [8]. Однако, несмотря на значительные открытия, выполненные в течение последних двух десятилетий XIX в. в области изучения наследственности и цитологии, Фридрих Мишер до конца жизни, возможно под влиянием своего дяди – В. Гиса, считал, что «нуклеин» скорее является богатым источником фосфора для синтеза молекул меньшей величины, необходимых для развития плода после соприкосновения мужских и женских гамет.

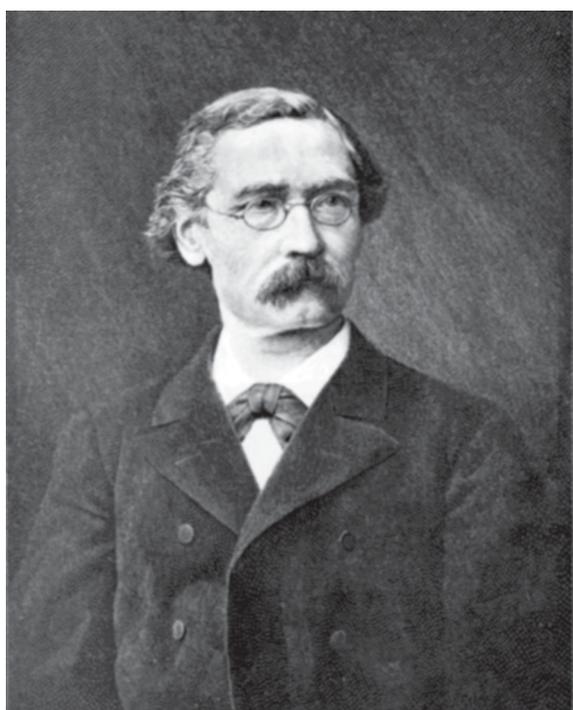


Рис. 3. Эрнст Хоппе-Зейлер



Рис. 4. Фридрих Мишер  
(из архива Тюбингенского университета)

В конце XIX в. новые способы селективной окраски органелл позволили более детально подойти к изучению ядра. В 1881 г. профессор-ботаник Гамбургского университета Эдвард Захарьис в серии экспериментов доказал, что хромосомы и нуклеин обладают одинаковыми химическими свойствами, а в 1882 г. в фундаментальном труде Вальтера Флеминга «Цитоплазма, ядро и деление клетки» было предположено, что нуклеин и хромосомы идентичны по химическому составу. Таким образом, на стыке цитологии и биохимии возникли первые предположения о биологической роли нуклеиновых кислот. Однако непосредственная роль «нуклеина» как источника наследственной информации ещё долго будет оставаться неизвестной. Несмотря на широкое признание трудов Чарльза Дарвина в конце XIX в. («Происхождение видов путём естественного отбора»), его теория не давала конкретного представления о том, как именно могут наследоваться признаки, а работы Грегора Менделя о закономерностях передачи наследственных признаков, к сожалению, не обратили на себя должного внимания и оставались малоизвестными до начала XX в. Ввиду этого изучение биохимии «нуклеина» и наследственности шло параллельными путями.

Биологи и морфологи накапливали факты о значимой роли ядра в размножении и наследственности. В 1874 г. немецкий патологоанатом Леопольд Аурбах в своей работе показал, что оплодотворённая яйцеклетка содержит два ядра, направляющихся навстречу друг другу, что, по его мнению, должно предшествовать началу эмбриогенеза. Известным немецким эмбриологом и зоологом Оскаром Гертвигом в работе, посвящённой изучению морских ежей, был впервые описан (1876 г.) процесс слияния ядер половых клеток, как событие, предшествующее развитию организма. Кроме того, им было доказано явление редукции количества хромосом в процессе мейоза. К середине 80-х годов XIX в. благодаря Оскару Гертвигу и Альберту фон Кёлликеру решающая роль ядра в процессе оплодотворения признана большинством учёных того времени.

После утверждения за ядром ведущей роли в процессе оплодотворения интерес к нему значительно вырос, так как стало очевидно, что данная структура также играет неизвестную, но важную роль в процессе передачи наследственной информации. Однако, что именно является материальным субстратом наследственности, оставалось неизвестно. В качестве кандидатов рассматривались определённый белок и вещество «нуклеин». В 1889 г. Рихард Альтман, профессор гистологии Лейпцигского университета, создал эффективные способы очистки нуклеиновой кислоты от белковых примесей, в результате чего им было доказано, что нуклеин состоит из двух частей: нуклеиновой кислоты (термин, который впервые был использован в его публикации) и белка.

В 1900 г. независимо друг от друга трое профессоров ботаники – Карл Корренс (Германия), Гюго де Фриз (Голландия) и Эрих Чермак (Австрия) обнаружи-

ли в своих опытах открытые ранее Грегором Менделем закономерности. Затем, натолкнувшись на его работу, они вновь опубликовали ее в 1901 г. Это способствовало глубокому интересу к количественным закономерностям наследственности. Подобную связь усмотрел в 1903 г. исследователь из Соединенных Штатов Америки (США) Вальтер Сэттон. При исследовании мейоза у кузнечика *Brachistola magna* Сэттон доказал, что хромосомы в мейозе сохраняют свою морфологическую индивидуальность и родительские хромосомы расходятся независимо друг от друга. Таким образом, поведение хромосом в мейозе совпадает с поведением менделевских наследственных факторов. Вальтер Сэттон выдвинул идею о том, что наследственные факторы (аллеломорфы, по тогдашней терминологии) представляют собой либо хромосомы, либо части хромосом. Годом ранее немецкий биолог, Теодор Бовери представил доказательства в пользу участия хромосом в процессах наследственной передачи. В его работах было показано, что нормальное развитие морского ежа возможно лишь при наличии всех хромосом. Установлением факта, что именно хромосомы несут наследственную информацию, Вальтер Сэттон и Теодор Бовери положили начало новой парадигме генетики – хромосомной теории наследственности.

Последующие работы Альбрехта Косселя, доказавшие, что в состав нуклеиновой кислоты входят пять оснований, несколько снизили количество учёных, рассматривавших её в качестве субстрата передачи наследственной информации, так как столь простое на первый взгляд строение не соответствовало столь сложной функции, возлагавшейся на неё. Необходимо отметить довольно грубые способы очистки и выделения нуклеиновой кислоты, использовавшиеся до начала 30-х годов XX в., сформировали у научной общественности ложное впечатление о малом размере молекулы нуклеиновой кислоты, что было следствием её разрушения в процессе выделения. Это обстоятельство вселяло уверенность и в сторонников белковой теории передачи генетической информации.

Фёдор Аронович Левин приступил к исследовательской деятельности на рубеже веков, получив образование и научный старт в стенах Императорской военно-медицинской академии.

Ф.А. Левин родился 25 февраля 1869 г. в маленьком городе Сагор Ковенской губернии Российской империи (территория современной Литвы). В 1870 г. его семья переехала в Санкт-Петербург, где мальчик получил классическое образование и овладел латинским и греческим языками. Заинтересовавшись биологией, он решил посвятить себя медицине. В 1886 г. он сдал вступительные экзамены в Императорскую военно-медицинскую академию.

На старших курсах Фёдор Аронович увлекся химией, что нельзя не связать с активной научной деятельностью, проводившейся тогда профессором Александром Порфирьевичем Бородиным. В это время в должности адъюнкт-лаборанта работал будущий про-

фессор – Александр Павлович Дианин, проводивший исследования по конденсации фенолов с выделением альдегидов и кетонов. Фёдор Аронович был отмечен им как один из наиболее способных слушателей, благодаря чему и получил возможность заниматься в лаборатории. Результатом этого впоследствии стала его первая научная работа, посвященная конденсации фенолов с выделением альдегидов и кетонов.

Условия жизни в Российской империи в конце XIX в. не позволили будущему биохимику реализоваться на родине. На момент переписи в 1881 г. в Российской империи проживало 4,1 млн евреев. В течение последующих 30 лет в США мигрировало 1,5 млн русских евреев и ещё 0,5 млн – в другие страны. Данная волна эмиграции являлась самой массовой по своей численности в XIX в. В 1871 г. по югу России прокатилась серия антисемитских погромов. После убийства императора народолюбцами эти настроения при поддержке ксенофобии государством усилились. Серия погромов в 80-х гг. привела к многочисленным жертвам, что вынудило Фёдора Ароновича эмигрировать в Нью-Йорк вместе с семьёй, не закончив обучения в академии. Однако, спустя 3 месяца после прибытия в Североамериканские Соединённые Штаты Америки, Фёдор Аронович возвращается в академию с целью завершения обучения и получения диплома. После получения лекарского звания в России он переезжает в Америку навсегда. Там он стал именоваться по-новому – Фозбус Арон Левин. Позднее, узнав, что в английском языке русскому имени Фёдор соответствует Теодор, а не Фозбус, он добавил к двум первым своим именам третье – стал называться Фозбусом Ароним Теодором Левином.

В ходе дальнейших четырёх лет Ф.А. Левин занимается клинической практикой в больницах на западном побережье США, однако постоянно чувствует необходимость продолжения исследовательской деятельности в области органической химии, начатой им в Санкт-Петербурге. Он начинает совмещать врачебную деятельность с обучением на кафедре химии в Колумбийском университете, где, спустя некоторое время, профессор Джон Куртис, предоставляет ему место научного сотрудника. Для Фёдора Ароновича начинаются долгие годы напряжённой исследовательской работы над биохимией углеводов, которые являлись одним из основных его научных интересов на протяжении всей жизни. В 1896 г. он становится сотрудником лаборатории Института патологии Нью-Йоркского госпиталя, где впервые начинает работу над нуклеиновыми кислотами. Упорная работа и темпераментный характер учёного пагубно отражаются на его здоровье, болезнь вынуждает Ф.А. Левина оставить лабораторию и отправиться для лечения туберкулёза в санаторий Саранак Лейк (штат Нью-Йорк).

Санаторий на озере Саранак являлся первым лечебным учреждением в США, которое включило в свой состав лабораторию по изучению туберкулёза. Его создатель Эдвард Ливингстон Трюдо сам боролся с этим недугом. Поправив здоровье в горах Адирондак,

он с семьёй обосновался в доме на озере Саранак. В 1882 г. Эдвард Ливингстон узнал об успешном опыте немецкого доктора Германа Бремера, создавшего первый в Европе санаторий для лечения туберкулёза, в лечении заболевания при помощи высокогорного свежего воздуха в условиях хвойно-лесистой местности. После знакомства с Эдвардом Ливингстоном Ф.А. Левин заинтересовался изучением возбудителя заболевания и посвятил 2 года исследованию его биохимических свойств в условиях лаборатории санатория, которая в дальнейшем была реорганизована и переименована в Институт инфекционных заболеваний Трюдо, по фамилии основателя, который проработал здесь над изучением возбудителя всю жизнь.

В тот же период времени состоялась поездка Ф.А. Левина в г. Марбург (Германия) с целью знакомства и работы под руководством авторитетного учёного Альбрехта Косселя, специалиста в области нуклеиновых кислот и будущего Нобелевского лауреата по физиологии и медицине за значительный вклад в изучение белков-гистонов и нуклеиновых кислот. Встреча двух ученых стала знаковой, предопределившей судьбу Ф.А. Левина как исследователя нуклеиновых кислот.

Вернувшись в 1905 г. в Нью-Йорк, Ф.А. Левин становится заведующим биохимической лабораторией Рокфеллеровского института. В состав биохимической лаборатории входила первая в США аналитическая лаборатория, что позволяло заниматься качественным и количественным анализом нуклеиновых кислот (рис. 5).

Когда Ф.А. Левин приступил к работе с нуклеиновой кислотой (тогда ещё не было разделения на ДНК и РНК), было известно, что в её состав входят азотистые основания и она является структурным компонентом хромосом, каким-то образом участвует в оплодотворении и, возможно, в передаче наследственной информации. В течение первых нескольких лет работы ему удалось впервые выделить посредством щелочного гидролиза из состава нуклеиновой кислоты, полученной из дрожжей, четыре вида нуклеозидов: гуанозин,



Рис. 5. Фозбус Арон Теодор Левин (из архива Рокфеллеровского университета)

цитидин, уридин и аденозин. В 1909 г. Фёдор Аронович впервые получил **D-рибозу** – соединение, о существовании которого не было известно на тот момент. Он доказал, что так называемая растительная нуклеиновая кислота, как на тот момент называлась РНК, обладает полимерной структурой [6]. В качестве мономера нуклеиновой кислоты был впервые описан нуклеотид, термин который был предложен Ф.А. Левиным, означающий соединение, в состав которого в определённой последовательности входят три компонента: основание, фосфорная кислота и D-рибоза. Позже, в 1912 г., им было показано, что нуклеиновая кислота, входящая в состав клеток тимуса, называемая на тот момент «нуклеиновая кислота тимуса», отличается по нуклеозидному составу от растительной, описанной им ранее, наличием тимидинмонофосфата (ТМФ). При этом структура углеводного компонента, входящего в состав тимусной нуклеиновой кислоты, оставалась неизвестна ещё на протяжении долгого времени. Это обусловлено тем, что в отличие от РНК, ДНК не подвергается щелочному гидролизу, с помощью которого были определены компоненты РНК. В связи с этим Ф.А. Левин посвятил значительную часть своей дальнейшей научной деятельности изучению углеводов, что позволило ему получить необходимые навыки и разработать новые методы выделения и анализа кольцевой структуры сахаров. Всё это дало впоследствии инструменты для исследования структуры углеводного компонента ДНК. Только в 1929 году им были опубликованы результаты, в которых был определен неизвестный до того дня фрагмент нуклеотида – D-2-дезоксирибоза [5]. Таким образом, Фёдором Ароновичем было сделано фундаментальное открытие, заложившее основы представлений о биохимии нуклеиновых кислот, позволившие через три десятилетия Уотсону и Крику утвердить двухцепочечную спиральную модель ДНК.

Параллельно с работами Ф.А. Левина по изучению биохимического состава нуклеиновых кислот в мире проводятся исследования, окончательно подтвердившие позиции нуклеиновой кислоты в качестве субстрата для передачи наследственной информации. В 1910 г. Томасом Морганом публикуется его первая статья о закономерностях передачи признаков у дрозофилы. В процессе скрещивания Т. Морган следил за большим количеством признаков: цветом глаз, окрасом туловища, числом щетинок, формой и величиной крыльев. Анализируя полученные результаты наблюдений, исследователь пришел к выводу, что ряд качеств передается потомкам в совокупности. Это позволило высказать гипотезу, о том, что гены разбросаны не по всей клетке, а сцеплены между собой в «некие островки». Обнаружив в ходе своих экспериментов закономерность объединения наследственных признаков учёный выявил взаимосвязь между тенденциями передачи наследственной информации и количеством хромосом у плодовой мушки. Обнаружение данной закономерности позволило ему, бывшему антимаенделисту, прийти к выводу, что гены локализируются в хромосомах и организованы в

цепочки. Дальнейшие работы Т. Моргана, выявившие признаки, сцепленные с полом, к началу двадцатых годов окончательно утвердили позиции хромосомной теории в качестве основного представления о механизме передачи наследственной информации.

Первым, кто занялся систематичным изучением нуклеиновых кислот в Советском союзе, был Андрей Николаевич Белозерский, основоположник отечественной молекулярной биологии. На тот момент считалось, что ДНК и РНК присутствуют, соответственно, в животных и растениях. В журнале «Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie» в 1934 г. им была опубликована статья, в которой он впервые описывает выделение тимина из семян различных бобовых и ДНК из семян конского каштана, утверждая представление об универсальном присутствии ДНК как у животных, так и растений [4]. Его дальнейшие работы по изучению ДНК и РНК у многих актиномицетов, грибов, водорослей, некоторых высших растений внесли значительный вклад в создание современной геносистематики.

Несмотря на то, что имя Фёдора Ароновича Левина принято связывать с открытием структуры нуклеиновых кислот, его научные интересы этим не ограничивались. Его многочисленные работы на этапе зарождения биохимии заложили основы для дальнейшего развития в ней новых направлений. Широкое признание получили исследования, посвященные изучению методик изолирования белков и гликопротеинов, собранные в его монографии «Гексозамины и мукопротеины». Также Ф.А. Левин активно изучал структуру липидов, показав различный состав лецитинов разных тканей организма. Продолжая работу в этой области, он выделил сфингомиелин и предложил его формулу. Одним из первых занялся изучением цереброзидов, в результате чего показал, что кислота, входящая в состав кератида, одного из представителей цереброзидов, является идентичной лигноцериновой. Таким образом, Ф.А. Левин оказал значительное влияние на развитие биохимии в целом, положив начало развитию нескольких её направлений. Однако главная его заслуга, начертанная на скрижалях истории науки, – это, безусловно, биохимия нуклеиновых кислот. Между его работами и революционным открытием Уотсона и Крика много было сделано другими исследователями, в частности, была определена истинная молекулярная масса нуклеиновых кислот, так как способы выделения, применяемые на этапе работ Ф.А. Левина, не позволяли сделать этого, вызывая фрагментацию полимера. Однако результаты, полученные в процессе его многолетней работы в Институте Рокфеллера, заложили основу для последующего изучения пространственной структуры молекул ДНК и РНК.

Принято считать, что история науки – это история идей, и при повествовании о каком-либо учёном, как правило, проводится разделение между его профессиональной деятельностью и остальной жизнью. Однако в случае Ф.А. Левина это невозможно, так как его работа

была для него самой жизнью. Он, безусловно, относится к тем исследователям, которые «сделали себя сами», так как после получения звания «лекарь» в Императорской военно-медицинской академии, он до конца жизни имел степень «доктор медицины», как напоминание о том, что он врач по образованию, а биохимик – по призванию.

#### Литература

1. Arnold, J. Ueber structur und architectur der zellen: I. Mitteilung / J. Arnold // Arch. mikrosk. anat. entwickl. gesch. – 1898. – Bd. 52. – № 1. – S. 134–151.
2. Bessman, M.J. Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. II. General properties of the reaction / M.J. Bessman [et al.] // J. biol. chem. – 1958. – Vol. 233. – № 1. – P. 171–177.
3. Khorana, H.G. Total synthesis of a gene / H.G. Khorana // Science. – 1979. – Vol. 203. – № 4381. – P. 614–625.
4. Kiesel, A. Über die nucleinsäure und die nucleoproteide der erbsenkeime / A. Kiesel, A. Beloserskii // Hoppe-Seyler's z. physiol. chem. – 1934. – Bd. 229. – № 1. – S. 160–166.
5. Levene, P.A. Nucleic acids / P.A. Levene, W. B. Lawrence. – The Rockefeller university. – New-York: Book department the chemical catalog company, 1931. – 335 p.
6. Levene, P.A. Über Guanylsäure I / P.A. Levene, W.A. Jacobs // Ber. chem. ges. – 1909. – Bd. 42. – S. 2469–2473.
7. Matthaei, J.H. Characteristics and stabilization of DNAase-sensitive protein synthesis in E. coli extracts / J. H. Matthaei, M. W. Nirenberg // proc. natl. acad. sci. USA. – 1961. – Vol. 47. – № 10. – P. 1580–1588.
8. Nirenberg, M.W. The dependence of cell-free protein synthesis in E. coli upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides / M.W. Nirenberg, J.H. Matthaei // Proc. natl. acad. sci. USA. – 1961. – Vol. 47. – № 10. – P. 1588–1602.
9. Miescher, F. Die histochemischen und physiologischen arbeiten von friedrich miescher / F. Miescher // Wissenschaftlichen Briefwechsel von F. Miescher. – Bd. 1. – 1872. – S. 64–68.
10. Miescher, F. Ueber die chemische zusammensetzung der eiterzellen / F. Miescher // Med.-chem. unters.– 1871. – H. 4 – S. 441–460.
11. Watson, J.D. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid / J. D. Watson, F. H. Crick // Nature. – 1953. – Vol. 171. – № 4356. – P. 737–738.

I.L. Plaksa, E.G. Karpushchenko, D.V. Ovchinnikov, R.V. Deev

#### Role of Fedor Aronovich Levin – a graduate of Military medical academy – in discovery of nucleic acids structure

**Abstract.** We present historical overview of the most important events and results of scientific work of outstanding scientists, standing on a complex and long way of opening the alphabet of life – the double helix structure of deoxyribonucleic acid. The results of the life and scientific work of the graduate of the Imperial military-medical academy, doctor of medicine Aaron Theodor Levene (Feodor Aaronovich Levin). Complex fate and hard work contributed to the establishment of a recognized scientist and biochemist, who became one of the pioneers of modern genetics. He was born in a small provincial town, and received one of the best medical educations in the northern capital of the Russian Empire; Theodor Levene because of his origin was forced to immigrate to the United States. Due to its multi-faceted research activities and all-consuming passion for biochemical studies Theodor Levene was destined to become widely known. January 14, 1905 Levene was appointed research assistant in the newly established Rockefeller institute for medical research, and already in 1907 he was elected a member of the Institute, responsible for the department of chemistry, where he worked until his death. Thanks to the hard work of Leven's one of the main results in the way of elucidation of the structure of deoxyribonucleic acid was the discovery of nucleic acids. Levene was quite well known in foreign science, while at the historic home, in a country where Theodore received his early education, he is unknown. The purpose of the work was to create partial replenishment of historical biography of the great biochemist's gaps that would allow national scientists to be proud of the achievements of compatriot.

**Key words:** nucleic acids, nuclein, Feodor Aaronovich. Levin, biochemistry, Rockefeller university, molecular biology, double helix, genetics, genome.

Контактный телефон: 8 (812)-292-32-16; e-mail: W\_Karpushe@mail.ru