



# *К XVII Международному конгрессу по истории науки*

## **РАЗВИТИЕ БИОХИМИИ И РЕВОЛЮЦИЯ В БИОЛОГИИ XX в.**

**А. А. БАЕВ, А. Н. ШАМИН**

Достижения биологии и в познавательном, и в практическом плане превзошли самые смелые прогнозы первой половины нашего века. Ученым удалось проникнуть в глубь живой материи до уровня составляющих ее молекул, надмолекулярных комплексов и их организованных ансамблей. Изучение материальных носителей жизнедеятельности — нуклеиновых кислот и белков — приобрело качественно новый характер. Совершенно заново стали осмысливать и экспериментально исследовать механизмы хранения, передачи и реализации наследственной информации, преобразования материи и энергии в клетке, иммунитета, передачи нервных импульсов и восприятие клеткой сигналов и воздействий внешней среды и мн. др. Качественно новым стало изучение разнообразнейших веществ, которые регулируют протекающие в клетках процессы, — гормонов, нейропептидов, простагландинов, витаминов и т. п. Сформировалась совершенно новая система проблем, в которых фундаментальные познавательные задачи оказались сближенными с практическим применением необычайно высокой эффективности — идет ли речь о функционировании ферментов, раскрытии механизмов фотосинтеза, зрения, нервной регуляции, деятельности мозга и мн. др., включая важнейшую проблему манипулирования с генетическим материалом.

Все это привело к тому, что за последние четверть века структура биологии подверглась значительным переменам. Можно утверждать, что изменения, происходящие в биологии, носили революционный характер. Эти изменения коснулись и положения биологии в системе естественных наук. Это также, по нашему мнению, является отражением революционных преобразований, происшедших в этой науке.

Однако переход от биологии XIX в. к биологии XX в. был достаточно сложным процессом и отличался рядом особенностей.

Современные последователи концепции научных революций единодушны в признании неравномерности развития естествознания. Для фронта развития науки характерны прорывы, лидирование определенной естественнонаучной отрасли. Согласно Б. М. Кедрову, лидирующая отрасль науки изучает объекты, движением которых ученые в данную историческую эпоху пытаются объяснить все более сложные явления природы.

Механика, определившая развитие естествознания в XVII—XVIII вв., к началу XIX в. уступила место физике и химии, а также стимулировала развитие механической биологии — той самой «биологии XIX вв.», с которой мы сравниваем биологию сегодняшнего дня.

В самом конце XIX в. началась, по определению В. И. Ленина, «новейшая революция в естествознании». Наука перешагнула границы микромира. Революционные изменения претерпела физика. Революция в физике повлекла за собой изменение облика химии и опосредованно стала воздействовать на биологию.

К середине XX в. физика, выполнив функцию подготовки научно-технической революции, исчерпала свою роль лидера развивающегося естествознания. В условиях научно-технической революции резко возросла роль кибернетики, квантовой электроники, ряда направлений химии. Одновременно в число лидирующих направлений оказались включенными молекулярная биология и генетика, ряд разделов биохимии.

Эти перемены послужили основанием для распространения представления о том, что в ближайшее время лидирующее положение в развивающемся естествознании на определенный срок займет биология, причем — конкретнее — весь тот комплекс направлений, который все чаще называют физико-химической биологией.

Отвлечемся теперь от этих достаточно общих положений. Воспользуемся ими для того, чтобы сформулировать следующий принципиальный вопрос: является ли революция в биологии трансформацией последней из «биологии XIX в.» в то, что мы считаем современной биологией, прямым продолжением той «новейшей революции в естествознании», которая преобразила классическую физику на рубеже XIX—XX вв.? Можем ли мы революцию в биологии включать в единый синопсис — революция в физике, в химии, в биологии, считая, что их характеризует лишь хронологический сдвиг? Или мы должны рассматривать революцию в биологии как более сложный процесс, проходящий по меньшей мере через две ступени? Первая из них являлась логическим продолжением «новейшей революции в естествознании» и конкретно в истории биологии была связана с формированием генетики и классической биохимии в первой половине XX в., а вторая является отражением в биологии общих изменений в естествознании, связанных с научно-технической революцией. Эта ступень в истории биологии связана с формированием молекулярных биологии и генетики, а затем всего комплекса физико-химической биологии.

Ответ на этот вопрос не может быть получен без детального анализа воздействия прогресса биохимии на современную биологию в целом. При этом необходимо учитывать изменение емкости самого понятия «биохимия» — от «физиологической химии» конца XIX в. до «физико-химической биологии» наших дней. С развитием биохимии была связана глубокая перестройка основных элементов биологии. Значительные изменения претерпел методический аппарат и соответственно методология биологических исследований. Накопление новых эмпирических данных в значительной степени способствовало утверждению системного подхода в изучении клетки и организма в целом. В результате не только родились новые познавательные идеи, но открылись новые горизонты для теоретической биологии нового типа.

Как отмечал К. А. Тимирязев, главной характеристикой успехов физиологии в смысле ее сближения с общими науками — физикой и химией — можно считать торжество в ней экспериментального метода, подчинение изучаемых ею явлений числу и мере, этому лучшему критерию вступления известной отрасли знания в область точной науки. Можно сказать, что все блестящие успехи физиологии были тесно связаны с тем, что в ней были использованы и нередко талантливо усовершенствованы в применении к ее более сложным и тонким задачам экспериментальные методы физики и химии. Здесь еще более оправдалось правило, что открытие новых методов исследования нередко было источником более значительных успехов, чем провозглашение новой теории, нового толкования фактов.

Внедрение методов химии в биологию имело еще одну важную особенность: формирующаяся биологическая химия оказалась среди биологических наук наилучшим образом вооруженной для проникновения в глубь клетки. Именно благодаря этому она превратилась из «служанки физиологии», по выражению Ф. Гоппе-Зейлера, в самостоятельную,

методологически необычайно важную область биологии. В поисках ответа на вопрос, как функционирует клетка, биохимия опередила цитологию, она первой проникла в мир субмикроскопических образований.

Однако эта линия развития, связанная с углублением редуccionного направления развития биологии, не привела к забвению идеи целостности клетки и живых организмов. Развитие фундаментальной идеи единства мира живого, воплотившейся в клеточной теории, продолжалось методами биохимии. На этом этапе надо подчеркнуть роль классической генетики в преобразовании биологического эксперимента. Однако генетики, по Чаргаффу, «отказывались химически мыслить». Поэтому роль генетики оказалась ограниченной, а роль биохимии возросла.

Суммируем кратко достижения биохимии с начала века до конца 40-х годов и оценим их с точки зрения влияния на общепроизводческие концепции.

Интенсивное развитие биохимии первой половины XX в. было связано прежде всего с успехами в изучении обмена веществ. Первоначально предполагалось, что расшифровка механизмов дыхания и утилизации организмом продуктов питания автоматически приведет к решению общей проблемы обмена веществ и энергетике живого организма. Поэтому вопросы энергетике и взаимопревращения веществ в организме в работах биохимиков первой половины XX в. были тесно переплетены. Наиболее внушительный цикл работ представляли собой исследования анаэробного и аэробного дыхания, логически приведшие к созданию цикла трикарбоновых кислот. Одним из важных следствий открытия цикла трикарбоновых кислот было утверждение представлений о системе обменных процессов, связанных между собой во времени и пространстве. Прогресс в изучении промежуточного обмена азотистых соединений и липидов и их взаимосвязи с циклом трикарбоновых кислот содействовал осознанию факта единства биохимической организации клеток. Таким образом, фундаментальная идея единства мира живого получила веское биохимическое доказательство.

Исследования обмена веществ представляли собой как бы одну линию развития биохимии. Вторая линия, иногда неотделимая от изучения обмена веществ, была представлена исследованиями биокатализаторов и природы биокаталитических процессов. Если первая линия была связана с поисками ответа на вопрос, что происходит в клетке, то вторая — как осуществляются химические превращения в клетке.

Здесь очень важно отметить следующее обстоятельство: в процессе создания единой схемы обмена веществ в клетке было сформулировано очень важное положение о пространственной и временной организации биохимических процессов — концепция «метаболического котла» оказалась замененной концепцией структурно-динамической организации клетки.

Хотя белковая природа биокатализаторов была признана не сразу, основополагающие исследования и белковых веществ, и ферментов были начаты одним человеком — Э. Фишером. Интересно, что Э. Фишер уже в начале века сформулировал два очень важных положения. Основываясь на созданной им пептидной теории строения белка, в 1916 г. он создал представление о сочетании у биополимеров (в конкретном случае — белков) химической и биологической индивидуальности. Кроме этого, Э. Фишер открыл специфичность действия ферментов. Следствием этого было развитие представлений о стерическом соответствии фермента и субстрата, имевшее, как оказалось позднее, более общее и фундаментальное значение.

Исследования ферментов в первой половине XX в. носили первоначально феноменологический характер. Основные успехи энзимологии лежали в области препаративно-биохимических исследований. Но эти

работы позволили сделать ряд принципиальных заключений. Прежде всего была выяснена химическая природа ряда кофакторов биокаталитических процессов, затем была установлена белковая природа биокатализаторов. Это послужило основой для развития исследований, которые сейчас формулируются как изучение строения и функций ферментов. Работы по ферментам были дополнены изучением (выделением, определением структуры и описанием биологической активности) ряда других биологически активных соединений — гормонов, витаминов, а затем, в 40-х годах, антибиотиков.

Таким образом, в процессе разработки этой второй линии развития биохимии (дополненной исследованием химии природных соединений, включая растительные вещества вторичного происхождения прежде всего) накапливались эмпирические данные, которые можно было использовать для попыток ответа на вопрос, каким образом осуществляются все сложные процессы обмена веществ в клетке.

В те годы представлялось, что ответ на этот вопрос лежит на пути соединения морфоцитологических исследований с биохимическими, причем чисто химические (кинетические) подходы имеют приоритет. При этом нельзя сказать, что не имели место попытки разработок методологических подходов к решению понимаемой таким образом проблемы. Интенсивно развивались исследования кинетики ферментативных процессов. В определенный период большие надежды связывали с развитием коллоидной химии белков. Нельзя сказать также, что не высказывалось достаточно смелых и общих гипотез, призванных в химических или биохимических дефинициях объяснить принципы функционирования клетки, а также наиболее сложных, непознанных в то время биосинтетических процессов. Последние прямо связывались с важнейшей биологической функцией передачи наследственных признаков.

Так, уже в 30—40-х годах разрабатывалась концепция химической организации протоплазмы. Наиболее детально эта проблема была разработана советским биохимиком А. Р. Кизелем, экспериментально опровергнувшим представление о том, что основой протоплазмы является особое тело белковой природы — пластин. Это способствовало разработке более правильных методологических подходов к изучению клетки как сложно организованной и тонко дифференцированной системы.

Естественно, что белки привлекали пристальное внимание биологов. Многие стали связывать с постулированной Э. Фишером их биологической индивидуальностью (специфичностью) надежды на решение многих проблем, где экспериментально открытая индивидуальность ряда процессов требовала теоретического осмысления. Сюда относились и явления, связанные с существованием различных групп крови, и иммунологические процессы, и явления наследственности. Но все равно поразительным предвидением была белковая модель гена, предложенная в 1927 г. Н. К. Кольцовым. Она предвосхитила представление не только о молекулярной природе генетического материала, но и представление о матричном механизме биосинтеза белков.

Однако все это были не более чем гипотезы, лишённые какого бы то ни было экспериментального обоснования.

Суммируя достижения биохимии первой половины XX в., несколько слов необходимо сказать о создании новых методов. В 20-х годах были построены первые аналитические ультрацентрифуги. В 30-е годы были разработаны приборы для электрофоретического разделения различных веществ и, что самое главное, белков. Наконец, в 40-х годах был создан метод распределительной хроматографии.

Как же все эти исследования вписывались в развитие биологии в целом? С одной стороны, биохимия предстала как завершение редуccionного подхода к изучению клетки. То, что происходит в живой клетке (правда, еще далеко не все), можно было описать с помощью мно-

жества сопряженных химических реакций. Имелись определенные предпосылки для создания «химической морфологии» клетки — во всяком случае изучение основных компонентов клеток было весьма обнадеживающим. Было получено биохимическое доказательство единства мира живого, причем более убедительное, чем цитологическое. Но одновременно именно биохимия покончила с редуccionизмом в биологии — клетка, безусловно, была сложно организованной целостной системой. Следовательно, можно сказать, что биохимия была настоящей биологической наукой, результатом дифференциации биологии в линии химия — органическая химия (химия природных соединений) — биохимия.

Таким образом, первым изменением структурного характера биологии в целом, связанным с формированием биохимии, было появление новой биологической дисциплины в системе биологических наук. Конечно, с появлением этой новой, пограничной науки методологический арсенал биологии значительно увеличился. Но в познавательном плане биохимия лишь дополняла биологию.

Означает ли это, что формирование биохимии на этой фазе являлось процессом революционным по существу? Ответ должен быть положительным. Формирование биохимии было выражением «новейшей революции в естествознании» на уровне биологии. Для биологии начала XX в. первое проникновение на «молекулярный уровень» проявлений жизнедеятельности означало то же самое, что для физики проникновение в область микроявлений. Возникновение биохимии открыло для биологии большое число новых, совершенно неизвестных ранее объектов природы (например, всей огромной группы физиологически активных соединений). Последнее означало также и определенные преобразования в химии. Но самым главным было открытие биокаталитических процессов и биокатализаторов и доказательство их белковой природы.

Однако формирование классической биохимии имело гораздо более серьезное значение для последующего развития биологии в целом. Речь идет о значении новой методологии (подкрепленной своеобразной «революцией методов биохимических исследований», начавшейся в 40-х годах вслед за созданием хроматографии), о значении стремительно выросшего нового эмпирического материала (связанного с прогрессом в исследовании биополимеров — белков и нуклеиновых кислот, развитием биохимии микроорганизмов, биохимизации вирусологии и т. п.), а также о создании принципиально новых теоретических конструкций, биохимических по своей сути, но распространяющихся на фундаментальные проблемы биологии.

Накопление нового эмпирического материала и «революция методов» были в определенной мере параллельными процессами, и отличал их лавинообразный характер. Усовершенствование методов ультрацентрифугирования, создание целого арсенала хроматографических методов и начало их автоматизации сделали почти беспредельными возможности препаративной биохимии. Возникновение и развитие многочисленных физико-химических и физических методов анализа природных соединений различной степени сложности и широкое внедрение математических (притом машинных) методов обработки результатов открыли широкие перспективы анализа строения полученных препаратов различных соединений.

Что касается накопления эмпирического материала, то здесь необходимо назвать следующие вехи (причем мы хотим подчеркнуть их предметность). В 30-х годах благодаря открытию А. Н. Белозерским ДНК в растениях, а Р. Фейльгеном РНК в животных объектах была обнаружена всеобщность распространения нуклеиновых кислот. В конце 40-х годов Э. Чаргафф показал, что нуклеиновые кислоты обладают специфичностью так же, как белки. Проведя многочисленные анализы ДНК различных видов микроорганизмов, он сформулировал свои зна-

менитые правила и доказал, что нуклеиновые кислоты, так же как и белки, обладают и химической, и биологической индивидуальностью.

Одновременно происходило накопление экспериментальных данных, которые заставили связать нуклеиновые кислоты с процессом передачи наследственных признаков. Еще в 1928 г. Ф. Гриффит открыл явление трансформации микроорганизмов. В 1944 г. О. Эйвери заложил один из камней в фундамент будущей молекулярной биологии, показав, что трансформация обусловлена присутствием ДНК.

Это был важный рубеж — ДНК и наследственность оказались компонентами единой системы эмпирических элементов биологии.

Далее события развивались по хорошо теперь известному пути: в 1947 г. появился термин «код», а в 1953 г. была создана модель молекулы ДНК, знаменитая «двойная спираль», что позволило представить, как «размножаются» молекулы.

После этого разработка представлений о матричном механизме биосинтеза белка позволила показать, что наследственная информация реализуется в белках. Была сформулирована так называемая «центральная догма» молекулярной биологии, указавшая направление потока информации в биосинтетических системах: ДНК → РНК → белок.

Результатом было открытие конкретных механизмов регуляции и управления процессами биосинтеза белка в клетке.

Этим было завершено формирование молекулярной биологии. Какое-то (очень короткое) время казалось, что дальнейшие возможности развития этого направления исчерпаны, дальше речь может идти лишь об уточнении деталей. Однако была сформулирована программа ряда фундаментальных исследований (вернее, ряд программ). К тому же оказалось, что поток эмпирических открытий не прекратился. Прежде всего корректировке подверглась «центральная догма» — первый этап переноса информации в клетке в отдельных случаях был обратим: на РНК могла быть синтезирована молекула ДНК. Следующие шаги (да и эти открытия тоже) были результатом расширения методологических подходов. Они выразились в реализации следующих программ: стремление проникнуть в тайны генома «на молекулярном уровне» резко повысили интерес к расшифровке строения и синтезу индивидуальных нуклеиновых кислот. Первый успех был связан с расшифровкой строения транспортных РНК, что позволило заняться детальным изучением принципов их функционирования. Это был внушительный, но все же частный успех. Таким же внушительным, но также частным успехом был синтез транспортных РНК.

Однако именно здесь наметился принципиальный методический и методологический поворот: произошло стремительное внедрение биохимических методик, с использованием ряда вновь открытых ферментов, в работы по синтезу и анализу строения индивидуальных нуклеиновых кислот. Порождением новой методологии было новое направление молекулярной биологии — генетическая инженерия. Ее начало было положено в 1972 г. П. Бергом, получившим первые гибридные молекулы ДНК. Ф. Сенгер и У. Гилберт в 1977 г. создали методы расшифровки структуры ДНК, т. е. структуры генов.

Характеризуя возникновение генетической инженерии, необходимо отметить следующие обстоятельства. Она полностью основана на представлениях и фактах, открытых ранее. Методические нововведения, использование фрагментирующих и сшивающих цепь полинуклеотидов ферментов — рестриктаз и лигаз — относительно просты. Однако последствия нововведений огромны: впервые в лабораторных условиях на уровне клеток и молекул стало возможным осуществлять генетические процессы, которые раньше осуществлялись лишь в целых организмах. При этом с генетическим материалом можно проделывать манипуляции, которые невозможны в природе. Сам процесс рекомбинации осуществ-

ляется в пробирке по воле и под контролем экспериментатора, оперирующего с материалом так, как это делает химик. Однако стратегия и тактика эксперимента определяются биологическими условиями. Генетическая инженерия окончательно и убедительно включила физико-химическую биологию в качестве важного элемента в научно-техническую революцию. Самое важное условие НТР, ее «цепочка функционирования» наглядно осуществляется в развитии генетической инженерии: научное открытие, научная идея беспрепятственно переходят в техническое освоение.

Однако генетическая инженерия не утратила свои чисто научные особенности — она способствовала открытию новых явлений, вероятно, ведущих к пересмотру прежних концепций в области генетики.

Генетическая инженерия — также лишь одна из ветвей биотехнологии, возникшей в результате развития и трансформации всего комплекса биохимических наук. Не исключено, что возникновение биотехнологии — предпосылка будущих промышленных революций.

Таким образом, развитие биологической химии привело к формированию новой области науки о мире живого — физико-химической биологии, области сложной структуры, со специфическим методическим аппаратом, опирающейся на обширный, новый по своему характеру эмпирический материал, способствующей построению новых теоретических концепций в биологии, обладающей четким механизмом практического использования полученных результатов. Изменился характер чисто биохимической составляющей этого направления: ее феноменологическая основа к изучению процессов прибавила изучение соотношения структуры и функции определяющих эти процессы биологически активных соединений. В недрах биохимических (точнее, молекулярно-биологических) исследований были сформулированы новые фундаментальные принципы, имеющие значение не только для биологии, но и для химии, — принцип хранения и передачи информации и принцип регуляции.

Возникновение новой области науки изменило структуру современной биологии: она приобрела четко выраженный проблемный характер. Сложное иерархическое соподчинение уровней организации структур живой природы служит сейчас скорее для осознания системного единства экспериментально изучаемого мира живого, нежели для классификационного дробления. Происходит формирование новой методологии биологических наук. Возникли серьезные предпосылки для создания новых теоретических основ биологии.

Развитие физико-химической биологии затронуло все области биологии, включая даже ряд проблем, связанных с анализом исторического развития организмов (через геосистематику и эволюционную биологию), судеб популяций (через молекулярную генетику и генетическую инженерию) и биогеоценозов (например, через биохимию насекомых).

В своем анализе мы не касались роли генетики в этих революционных изменениях биологии. Формирование генетики было решающим фактором в развитии биологии в начале XX в., в становлении биологии как экспериментальной науки, в создании биологического эксперимента. Однако отдавая дань этому фактору, так же как и воздействию на этот процесс вирусологии, мы должны подчеркнуть, что фундаментальный вклад в развитие современной генетики тоже внесен биохимией. Вся история установления генетической роли ДНК, исследования репликации и синтеза нуклеиновых кислот, проблема кода, а также многое другое связано с исследованиями биохимиков. К решению ряда фундаментальных проблем генетики (включая проблему мутаций) биология подходит через молекулярно-биологические и генно-инженерные исследования.

Это не означает, что развитие биохимии было единственным фактором преобразования биологии, однако ей в этом процессе принадлежала, безусловно, ключевая роль.



## THE DEVELOPMENT OF BIOCHEMISTRY AND THE XXth CENTURY REVOLUTION IN BIOLOGY

A. A. BAYEV, A. N. SHAMIN

The development of the idea of evolution was only one of a number of the elements that constitute the history of biology. The ground for the formation of experimental biology, the accumulation of essentially new empirical material and then the conceptual reorganisation of the life sciences was prepared by the creation of the cellular theory and the initial probes into the depth of the cell.

The most important preconditions for the revolutionary change in biology were the studies by G. Mendel, F. Miescher and E. Fischer.

Now, physico-chemical biology had led to the formation of cellular biology. This newly emerging field of science furthered the change in modern biology which acquires a clearly marked problem-oriented character.

## И. И. МЕЧНИКОВ И ЗАРОЖДЕНИЕ ИММУНОЛОГИИ

Г. И. УЛЬЯНКИНА

Иммунобиология как междисциплинарное медико-биологическое направление зародилась в 80-е годы XIX в. Организационной спецификой иммунологических исследований этого периода было ключевое положение научных школ и научных объединений разной профессиональной ориентации, причастных к решению проблемы иммунитета: физиологической и микробиологической (школа Л. Пастера во Франции), бактериологических (школа Р. Коха и Г. Бухнера в Германии), патологических и патоморфологических (школа В. Корниля, И. Страуса, Ш. Бушара во Франции; О. Любарша, П. Баумгартена в Германии), гигиенических (школа К. Флюгге, Р. Пфейффера в Германии), ветеринарных (школа Д. Сальмона в Америке; Л. С. Ценковского в России), биологической (школа И. И. Мечникова в России и Франции). Из них решающая роль в зарождении и развитии фундаментальных иммунологических исследований принадлежала трем сообществам: Луи Пастера (1822—1895), Роберта Коха (1843—1910) и Ильи Ильича Мечникова (1845—1916).

Научно-исследовательская деятельность вышеназванных трех школ сочеталась с популяризацией новых идей и методов исследований через систему лекционных курсов, консультаций, стажировок. Это были большие, интернациональные по составу и постоянно обновляемые научные центры, работающие под началом одного из руководителей. Именно из этих школ вышло много выдающихся иммунологов, авторов работ, удостоенных высших научных наград, в том числе и Нобелевской премии: Э. Беринг (премия 1901 г.), П. Эрлих (премия 1908 г. совместно с И. И. Мечниковым), Ж. Борде (премия 1919 г.).

Процесс формирования специализированных научно-исследовательских школ был сравнительно новым явлением, характерным для науки второй половины XIX в. К этому времени академии наук и научные общества выполняли функцию объединения ученых для обсуждения научных проблем и результатов исследований. Создание же специализированных экспериментальных коллективов шло на базе высших учебных заведений: университетов и некоторых научно-исследовательских лабораторий и институтов, как правило, функционирующих при университетских кафедрах [1]. Для их возникновения необходимы были следующие факторы: а) появление новой научной проблемы (например, проблемы иммунитета), которая требовала для своего решения быстрого расширения объема знания за счет деятельности специалистов — профессионалов, объединенных (формально или неформально) в единый творческий коллектив; б) наличие руководителя, ученого-экспериментатора, лично заинтересованного в разработке данной научной проблемы; в) научная программа исследований; г) сотрудники, реализующие в эксперименте исходный замысел программы; д) определенная форма организации коллективного творчества (исследовательская лаборатория, отдел, кафедра и пр.). Все это относится к внутринаучным предпосылкам организации специализированных исследовательских коллективов. Однако для их возникновения необходимо было и созре-