



БИОМИКА/BIOMICS

ISSN 2221-6197 <http://biomicsj.ru>



«РОССИЙСКИЙ СЛЕД» В РАННИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Гарафутдинов Р.Р., Чемерис А.В.

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября, 71, E-mail: chemeris@anrb.ru

Резюме

Известно, что российские ученые принимали участие в исследованиях нуклеиновых кислот с самых ранних этапов, однако обобщенного в одной статье рассмотрения их вклада ранее сделано не было и в данной публикации этот пробел заполняется. Так, к открытию 150 лет назад Ф.Мишером нуклеина до некоторой степени причастен российский ученый Н.Любавин, поскольку он оказался среди тех, кому засомневавшийся в существовании нового богатого фосфором вещества Ф.Гоппе-Зейлер поручил перепроверить этот результат. И пусть Н.Любавину достался объект, заведомо не содержащий в ощутимых количествах нуклеиновые кислоты (молоко), некоторые удовлетворившие Ф.Гоппе-Зейлера данные он все же получил. Вернувшись в Россию, Н.Любавин провел еще ряд экспериментов с «молочным» нуклеином. Проходивший тогда же стажировку в лаборатории Ф.Гоппе-Зейлера другой россиянин И.Оболеньский, изучая муцин, попытался выделить нуклеин из своего объекта, но безуспешно. Очень большой цикл работ по изучению нуклеиновых кислот выполнил родившийся в России американский биохимик Ф.А.Левин / Р.А.Т. Levene. Ф.Левин предложил два основных термина для описания и характеристики нуклеиновых кислот – нуклеозид и нуклеотид. Им установлен углеводный компонент дрожжевой (растительной) нуклеиновой кислоты в виде рибозы, выяснено наличие фосфодиэфирной связи. Совместно с россиянином Е.С.Лондоном им определен углеводный компонент тимонуклеиновой кислоты, оказавшийся дезоксирибозой. К сожалению, Ф.Левиним была выдвинута ошибочная тетрадная гипотеза организации нуклеиновых кислот, отрицательно сказавшаяся на прогрессе в их изучении. Профессор П.Ф.Миловидов выполнил большой цикл исследований по цитохимии растительного ядра, используя реакцию Фельгена, выявляющую дезоксирибозу и, следовательно, тимонуклеиновую кислоту. Значительный вклад в изучение нуклеиновых кислот внес академик А.Н.Белозерский, который окончательно снял вопрос о неверном представлении в виде существования растительных и животных нуклеиновых кислот, поскольку последние были им выявлены и выделены как вещества из растений разных видов. Важную роль А.Н.Белозерский сыграл в обнаружении у бактерий нуклеиновых кислот обоих типов – пентозного (РНК) и дезоксирибозного (ДНК). Относительно небольшое участие в ранних исследованиях нуклеиновых кислот приняли еще два академика - С.П.Костычев и А.А.Имшенецкий. Академик Императорской академии наук Нобелевский лауреат И.П.Павлов также оказал содействие в установлении наличия дезоксирибозы в тимонуклеиновой кислоте, которую благодаря этому через какое-то время стали называть ДНК.

Ключевые слова: ДНК, РНК, нуклеин, тимонуклеиновая кислота, фитонуклеиновая кислота, нуклеозид, нуклеотид, рибоза, дезоксирибоза, Н.Н.Любавин, Ф.А.Левин, И.П.Павлов, Е.С.Лондон, П.Ф.Миловидов, А.Н.Белозерский

Цитирование: Гарафутдинов Р.Р., Чемерис А.В. «Российский след» в ранних исследованиях нуклеиновых кислот // Биомика. 2019. Т.11(3). С. 266-281. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-25

© Автор(ы)

"RUSSIAN TRACES" IN EARLY NUCLEIC ACIDS RESEARCH

Garafutdinov R.R., Chemeris A.V.

Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
71 Prospekt Oktyabrya, 450054, Ufa, Russia, E-mail: chemeris@anrb.ru

Resume

It is known that Russian scientists have been involved in the research of nucleic acids from the earliest stages, but generalized in one article consideration of their contribution is not available and in this publication this gap is filled. Thus, the discovery 150 years ago F.Miescher nuclein to some extent involved the Russian scientist N. Lyubavin, because F.Hoppe-Seyler, doubted the existence of a new phosphorus-rich substance, entrusted including him to recheck this result. And let N. Lyubavin got the object, obviously not containing in tangible quantities nucleic acids (milk), he still received some data, satisfied F.Hoppe-Seyler. Returning to Russia, N. Lyubavin conducted a number of experiments with "milk" nuclein. Another Russian, I. Obolensky, who was undergoing an internship in the laboratory of F. Hoppe-Seyler, while studying mucin, tried to isolate the nuclein from his object, but to no avail. A very large cycle of work on the study of nucleic acids was performed by an American biochemist born in Russia F. A. Levin / P. A. T. Levene. F. Levin suggested that the two main terms for the description and characteristics of nucleic acids – nucleoside and nucleotide. He established the carbohydrate component of yeast (plant) nucleic acid in the form of ribose, found the presence of phosphodiester bond. Together with the Russian scientist E. S. London, he determined the carbohydrate component of thymonucleic acid, which turned out to be deoxyribose. Unfortunately, F. Levin put forward an erroneous tetrad hypothesis of the organization of nucleic acids, which negatively affected the progress in their study. Professor P.F.Milovidov performed quite a large cycle of research on the cytochemistry of the plant nucleus, using the Feulgen reaction, which reveals deoxyribose and, consequently, thymonucleic acid. A significant contribution to the study of nucleic acids was made by academician A.N.Belozersky, who finally removed the question of the incorrect representation in the form of the existence of plant and animal nucleic acids, since the latter was also identified by him in plants of different species and this substance was isolated from them. A.N.Belozersky had played an important role in the detection of both types of nucleic acids in bacteria – pentose (RNA) and deoxypentose (DNA). Two other academicians, S.P.Kostytschew and A.A.Imshenetsky, took a relatively small part in the early research of nucleic acids. Academician of the Imperial Academy of Sciences Nobel laureate I.P.Pavlov also assisted in establishing the presence of deoxyribose in thymonucleic acid, which due to this after a while became known as DNA.

Keywords: DNA, RNA, nuclein, thymonucleic acid, phytonucleic acid, nucleoside, nucleotide, ribose, deoxyribose, N.N.Lubavin, F.A.Levne, I.P.Pavlov, E.S.London, P. F.Milovidov, A.N.Belozersky

Citation: Garafutdinov R.R., Chemeris A.V. "Russian traces" in early nucleic acids research. *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 266-281. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-25 (In Russian)

© The Author(s)

Введение

В 2019 г. исполняется 150 лет с момента величайшего открытия в области наук о Жизни - обнаружения в 1869 году молодым швейцарским ученым Ф.Мишером (1844 – 1895) новой богатой фосфором субстанции, названной им нуклеином, поскольку источником послужили ядра (nucleus) лейкоцитов, добытых им из гноя [Miescher, 1871]. Ввиду того, что происходившие события тех лет, когда впервые был выделен нуклеин, довольно подробно описаны в других статьях данного номера журнала [Вурне, Dahm, 2019; Геращенко и др., 2019], то непосредственно их касаться здесь не будем и, соблюдая хронологию, затронем лишь причастность

отечественных ученых, включая наших бывших соотечественников, к ранним исследованиям нуклеина и нуклеиновых кислот. Причем обобщенного в одной статье рассмотрения их вклада в эти работы ранее никем, насколько нам известно, сделано не было и данная публикация этот пробел призвана заполнить. Поскольку для полноты картины невозможно обойти вниманием отдельных зарубежных ученых, то вспоминаться будут и они. При этом ограничимся периодом от 1866 года до конца 1940-х годов, который и назовем ранним, поскольку, начиная с середины 1940-х годов и тем более с начала 1950-х наступил следующий этап изучения этих важных биополимеров, продлившийся до 1970-х годов, когда

стали создаваться рекомбинантные ДНК и появилась возможность установления нуклеотидных последовательностей генов и отдельных фрагментов ДНК. В СССР этот ранний период в исследованиях нуклеиновых кислот прервался конкретно в августе 1948 года после печально знаменитой сессии ВАСХНИЛ, когда большинство работ в этом направлении были свернуты.

Считается, что развитие исследований нуклеиновых кислот в первой трети прошлого столетия несколько затормозили, помимо непонимания их роли в передаче наследственной информации, неверные представления об их организации, известной как тетрадная гипотеза, а также деление на животную и растительную нуклеиновые кислоты [Davidson, 1968]. И к этим вопросам, как будет видно из дальнейшего изложения, так или иначе, причастны наши соотечественники.

Николай Николаевич Любавин

Первым среди имеющих отношение к нуклеину и изучению этой субстанции отечественных ученых необходимо упомянуть Н.Н.Любавина¹, который после окончания в 1868 г. Санкт-Петербургского университета поехал на стажировку за границу, где за период 1868 - 1870 годов посетил несколько лабораторий в Германии и Франции. Примечательно то, что статья Н.Любавина под номером XLVII вышла в том же выпуске журнала *Medicinischemische Untersuchungen*, что и статья самого Ф.Мишера, имевшая порядковый номер XLV, что видно из фрагментов оглавления (рис. 1). В этом же выпуске есть статьи под номерами LV и LIX еще двух россиян – соответственно Н.Запольского² из Москвы и И.Оболенского³ из Санкт-Петербурга. Работа первого (стр. 557-560) посвящена карболовой кислоте и ее влиянию на белки и ферменты и к нуклеину имеет отношение лишь постольку, поскольку опубликована в том же номере, что и статья Ф.Мишера. Что касается второй работы (стр. 590-593), посвященной выделению муцина из субмаксиллярной железы и определению состава этого

мукополисахарида, то И.Оболенский в данной статье упоминает и Ф.Мишера и выделенный им нуклеин, а также собственные попытки найти подобное вещество в своих препаратах, применяя экстракцию слабым раствором карбонатной соды⁴, окончившиеся, правда, безрезультатно. Также в этом выпуске имеется еще одна статья Ф.Мишера под номером XLIX, посвященная ядерным структурам желтка куриного яйца, но она основывалась на изначально неверных предпосылках и потому внимание на ней останавливать не будем.

Здесь необходимо несколько слов также сказать об этом издании, выходявшем в биохимической лаборатории в Тюбингене (Германия), когда ею руководил известный ученый Ф.Гоппе-Зейлер⁵. Всего за период с 1866 по 1871 гг. вышло четыре выпуска, имевших сквозные нумерации, как страниц, так и самих статей. Их современные репринтные издания сейчас можно приобрести на этом сайте - <https://www.abebooks.com/servlet/SearchResults?tn=Medicinischemische+Untersuchungen>. Оригинальное издание со статьей Ф.Мишера можно приобрести там же, но гораздо дороже - <https://www.abebooks.com/first-edition/chemische-Zusammensetzung-Eiterzellen-Dr-F-Miescher/19833462433/bd>.

После отъезда Ф.Гоппе-Зейлера в 1872 г. на работу в Страсбургский университет выход *Medicinischemische Untersuchungen* прекратился, а через некоторое время Ф.Гоппе-Зейлер основал новый журнал *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, выходявший под этим названием с 1877 по 1895 год. Затем после смерти Ф.Гоппе-Зейлера к названию добавилось его имя - *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, под которым журнал просуществовал почти столетие с 1896 по 1984 год, став затем на некоторое время (1985 – 1996 гг.) называться как *Biological Chemistry Hoppe-Seyler*. В настоящее время журнал выходит как *Biological Chemistry* (<https://www.degruyter.com/view/j/bchm>) и является одним из старейших журналов в области биохимии, имея довольно высокий импакт-фактор - 3.014 (2018 г.). Мы не случайно уделяем так много внимания этому журналу, поскольку, как будет видно из дальнейшего изложения, целый ряд весьма важных публикаций разных авторов, имеющих отношение к данной статье, позже появились именно в нем.

¹ Любавин Николай Николаевич (1845 – 1918) – российский учёный, ординарный профессор Московского университета, известный специалист в области технической химии, автор фундаментального семитомного труда «Техническая химия» (1897 – 1926), последний том которого в виде нескольких выпусков вышел уже после его смерти.

² Николай Васильевич Запольский (1835 – 1883) – русский медик, надворный советник.

³ Иван Николаевич Оболенский (1841 – 1920) – русский учёный-терапевт. Тайный советник, профессор.

⁴ Среди различных своих «экстрагентов» нуклеина Ф.Мишер использовал и этот.

⁵ Эрнст Феликс Эммануэль Гоппе-Зейлер (нем. Ernst Felix Immanuel Hoppe-Seyler) (1825 — 1895) – известный немецкий ученый биохимик, которого даже называют «пионером биохимии и молекулярной биологии» [Noyer-Weidner, Schaffner, 1995].

Inhalt

des vierten Heftes.

	Seite
XLV. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen von Dr. F. Miescher aus Basel	441
XLVI. Ueber das chemische Verhalten der Kerne der Vogel- und Schlangenblutkörperchen von Dr. P. Plósz aus Pesth .	461
XLVII. Ueber die künstliche Pepsin - Verdauung des Casein und die Einwirkung von Wasser auf Eiweisssubstanzen von N. Lubavin	463
XLVIII. Ueber die chemische Zusammensetzung des Eiters v. F. Hoppe-Seyler	486
XLIX. Die Kerngebilde im Dotter des Hühnereis v. Dr. F. Miescher	502
...	
LV. Ueber das Verhalten der Carbonsäure gegen Eiweissstoffe und Fermente von Dr. N. Zapolsky aus Moskau	557
...	
LIX. Ueber das Mucin aus der Submaxillardrüse von Dr. J. Obolensky aus St. Petersburg	590

Рис. 1. Фрагменты оглавления выпуска журнала *Medicinisch-chemische Untersuchungen* за 1871 год, содержащего знаменитую статью Ф.Мишера, описывающую выделение нуклеина из ядер лейкоцитов гноя (стр. 441-460), статью Н.Любавина (стр. 463-485) и статью И.Оболенского (стр. 590-593)

Возвращаясь к Н.Любавину надо сказать, что та его публикация в том же выпуске *Medicinisch-chemische Untersuchungen* за 1871 год явилась результатом возникших сомнений у Ф.Гоппе-Зейлера к достоверности данных, полученных Ф.Мишером, о чем говорится в другой статье данного номера журнала [Геращенко и др. (Gerashchenkov et al.), 2019]. Это явно следует из письма Ф.Гоппе-Зейлера Ф.Мишеру от 6 октября 1870 года, в котором он упоминает, что помимо того, что сам решил воспроизвести результаты последнего еще и поручил схожую работу двум своим стажерам – венгру Р.Плоз и россиянину Н.Любавину. Первый из них выделял нуклеин из содержащих ядра кровяных телец птиц и рептилий [Plosz, 1871], тогда как второй – из молока после искусственного переваривания пепсином казеина и других белковых веществ [Lubavin, 1871]. Здесь можно заметить, что нашему соотечественнику достался неудачный объект, из которого, тем не менее, по мнению Ф.Гоппе-Зейлера, он все же сумел

выделить, как указывается в цитируемом письме Ф.Мишеру, «родственное нуклеину вещество или идентичное ему тело». И хотя сейчас мы понимаем, что нуклеин выделить в ощутимых количествах из молока он не мог (ввиду крайне низкого его там содержания), однако усилия к этому прилагал. Наверное, даже не стоит сильно задумываться, а что же все-таки за субстанцию (к тому же она явно была гетерогенной) выделял из молока Н.Любавин, хотя вероятно она могла содержать и примеси нуклеиновых кислот, которые с помощью методов амплификации с подходящими праймерами детектироваться бы могли. Недавно опубликованы результаты большого исследования по составным частям коровьего молока, из которых следует, что, помимо выявленных 2355 различных ингредиентов, в молоке также обнаруживается, как ДНК, так и РНК, но они в нем содержатся лишь в виде неких обломков из разрушившихся клеток животного [Foroutan et al., 2019]. Конечно, следует принимать во внимание также

ДНК и РНК различных микроорганизмов, попадающих в молоко, но и их количество не столь велико, чтобы увидеть чистый нуклеин из них воочию.

По всей видимости Н.Любавин непосредственно с Ф.Мишером в лаборатории Ф.Гоппе-Зейлера не встретился, поскольку попал в нее после того как Ф.Мишер ее покинул. И это также следует из другого письма Ф.Гоппе-Зейлера Ф.Мишеру от 14 октября 1870 года, в котором он пишет, что «один русский проработал в моей лаборатории почти все каникулярное время⁶». Вернувшись в Россию, Н.Н.Любавин через некоторое время продолжил исследования «молочного» нуклеина и опубликовал большую (из двух частей) статью на эту тему, сделав целый ряд выводов о природе исследуемого им вещества и содержания в нем фосфора [Любавин (Lubavin), 1879; 1879a].

Фишель (Федор) Аронович Левин / Phoebus Aaron Theodore Levene

Следующим ученым, имеющим российские корни и много сделавшим для понимания организации нуклеиновых кислот, явился Фишель (Федор) Аронович Левин или на американский манер ставший Phoebus Aaron Theodore Levene⁷. Однако в биографии Ф.Левина, подготовленной его учениками и коллегами [van Slyke, Jacobs, 1943], буквально в первой строке сообщается, что родные и близкие друзья звали его фактически по-русски - Fedya. В ней же отмечается, что помимо русского и английского языков, Ф.Левин бегло говорил на немецком и французском, владел испанским и итальянским, но навсегда сохранил русский акцент. Об использовании родными и близкими в общении с Ф.Левиным русского уменьшительного имени «Федя» также говорится в только что изданной книге «Unravelling the Double Helix: The Lost Heroes of DNA» [Williams, 2019]. Относительно недавно на русском языке вышли две публикации, посвященные Ф.Левину [Плакса и др. Plaksa et al.), 2014; Карпущенко и др. (Karpushchenko et al.), 2015] и поэтому мы здесь коснемся лишь неупомянутых в них фактов его биографии и исследований, имеющих отношение к нуклеиновым кислотам.

⁶ Хотя нельзя исключать, что Ф.Гоппе-Зейлер имел в виду также стажировавшегося в то время в его лаборатории И.Н.Оболенского, что следует из места отправки статьи последнего в редакцию журнала *Medicinischem-chemische Untersuchungen*, где указано – Tübingen, December 1870.

⁷ Фишель Аронович Левин (род. 1869) / Phoebus Aaron Theodore Levene (умер 1940) – выдающийся российский / американский химик/биохимик.

Несмотря на то, что практически вся научная жизнь Ф.Левина прошла в США, свое первое научное исследование, посвященное конденсации фенолов, еще, будучи студентом Императорской военно-медицинской академии, он выполнил в Российской империи. Среди его преподавателей был приват-доцент И.П.Павлов⁸, к которому мы еще вернемся. Однако из-за усилившихся антисемитских настроений в обществе и происходящих еврейских погромов их семья в 1891 г. была вынуждена покинуть Россию, осев в Североамериканских Соединенных Штатах, как они тогда назывались. Но для завершения обучения юный Ф.Левин через три месяца ненадолго возвращается в Санкт-Петербург, чтобы затем, получив диплом лекаря с отличием, уехать весной 1892 года навсегда, хотя в Советской России побывать ему все же довелось.

В Америке Ф.Левин до 1896 года занимался врачебной деятельностью, одновременно учась на химика в Колумбийском университете. При этом в каникулы он короткое время провел в Европе в лаборатории Е.Дрежел в Берне. В 1896 г. Ф.Левин получил приглашение на работу в Pathological Institute of New York State Hospital, где у него пробудился интерес к нуклеину. Однако в тот же год, заболев туберкулезом, он был вынужден на два года прервать свою научную деятельность, лечась как в США, так и в Европе. Причем в Европе он проходил реабилитацию в том же санатории в швейцарском Давосе, в котором за несколько лет до этого последние месяцы жизни провел Ф.Мишер. Вернувшись в Америку, Ф.Левин не смог долго поработать в том же Pathological Institute, поскольку тот подвергся реорганизации и ему опять пришлось уехать в Европу, проведя некоторое время в Марбурге в лаборатории А.Косселя⁹, изучая нуклеиновые кислоты. В 1900-1902 гг. Ф.Левин поработал в США на позиции химика в Saranac Laboratory (штат Нью-

⁸ Иван Петрович Павлов (1849 – 1936) – выдающийся русский и советский учёный-физиолог, создатель науки о высшей нервной деятельности, лауреат Нобелевской премии по физиологии или медицине 1904 года, присужденной ему за работы по физиологии пищеварения, академик Императорской Санкт-Петербургской академии наук, Действительный статский советник.

⁹ Альбрехт Коссель (1853 – 1927) – известный немецкий биохимик, удостоенный в 1910 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за работы с белками и нуклеиновыми кислотами. А.Коссель являлся учеником Ф.Гоппе-Зейлера и участвовал в организации уже упоминавшегося здесь журнала *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, став его главным редактором после смерти последнего.

Йорк), изучая возбудителя туберкулеза, где сам до этого проходил лечение от этого недуга. В летний период Ф.Левин вновь посетил в Европе одну из ведущих биохимических лабораторий в Берлинском университете, возглавляемую E. Fisher. К тому времени завершилась реорганизация Pathological Institute of New York State Hospital и Ф.Левин, вернувшись в Америку, продолжил работу в нем. В январе 1905 г. Ф.Левин был приглашен на работу в только что созданный и хорошо оснащенный Рокфеллеровский институт, в котором проработал затем всю жизнь до июля 1939 года, когда он стал Почетным доктором Рокфеллеровского института, при этом продолжая заниматься научной деятельностью. В лаборатории Ф.Левина перебивали многочисленные студенты (часть которых затем становились коллабораторами) из разных стран – Австрии, Китая, Англии, Германии, Японии, Польши, Шотландии, Сербии, Испании, Швеции, Швейцарии, а также из России [Tipson, 1957].

Ф.А.Левиним опубликовано почти 800 научных трудов, перечень которых за период с 1894 по 1941 гг. в хронологическом порядке приведен в уже упоминавшейся биографии ученого [van Slyke, Jacobs, 1943]. Проведя беглый анализ публикаций Ф.А.Левина (по названиям) мы подсчитали, что более 150 его работ посвящены исследованию нуклеиновых кислот, включая их углеводные компоненты. Из них около полутора десятков опубликованы как раз в журнале Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie, преимущественно в 1903 – 1906 гг. В 1905 г. в США начинает издаваться новый журнал Journal of Biological Chemistry и львиная доля всех публикаций Ф.Левина вышла именно в нем.

На протяжении всей научной деятельности Ф.Левина нуклеиновые кислоты представляли для него значительный интерес. Пики активности его исследований этих соединений приходятся на периоды с 1903 по 1912 годы, затем после некоторого спада интереса к ним отмечается новый подъем с 1924 года по 1930 год. После чего работ по этой тематике становится несколько меньше, но при этом у Ф.Левина возобновляется интерес к синтетическим нуклеозидам, ферментативным превращениям нуклеиновых кислот, их внутримолекулярным связям.

Одни из первых своих работ по нуклеиновым кислотам Ф.Левин опубликовал в 1900 и 1901 гг., посвятив их разработке нового метода выделения данных веществ [Levene, 1900; 1901]. В первой из этих статей Ф.Левин сообщает, что выделение нуклеиновой кислоты проводилось им из икры и спермы селедки, поджелудочной железы и туберкулезных бацилл. Экстрагентом можно сказать служили 5% гидроксид натрия или 8% аммиак. После

выдержки на холоде в течение двух часов проводилась нейтрализация уксусной кислотой и когда раствор становился лишь слегка щелочным, добавлялся насыщенный раствор пикриновой кислоты с целью удаления белковых компонентов. Затем нуклеиновые кислоты осаждались добавлением 95% этанола. Данная пропись позволяет прийти к заключению, что выделяемые таким образом препараты должны были быть представлены денатурированной одноцепочечной ДНК. Также в этой статье, полученной редакцией журнала 14 апреля 1900 г., автор сообщает, что работал над этим материалом уже в течение последних двух лет.

Когда Ф.Левин приступил к исследованию нуклеиновых кислот деления на ДНК и РНК еще не было, но при этом было известно, что в их состав входят некие азотистые вещества в сочетании с фосфорной кислотой и азотистые основания (пурины и пиримидины), которые ему затем удалось из дрожжевой нуклеиновой кислоты через некоторое время выделить и идентифицировать как гуанозин, аденозин, цитидин и уридин. В довольно большой статье «On the biochemistry of nucleic acids», опубликованной по материалам доклада, сделанного Ф.Левиним 15 сентября 1909 г. в Clark University (штат Массачусетс) [Levene, 1910], им приведено деление этих соединений на ряд нуклеиновых кислот, из которых представляют сейчас интерес (в первую очередь – исторический) только две:

– фитонуклеиновая кислота, типичная для дрожжей и растений и состоящая из двух пуриновых оснований (гуанин и аденин), двух пиримидинов (цитозин и урацил), пентозы и фосфорной кислоты;

– тимонуклеиновая кислота, типичная для животных организмов и состоящая из двух пуриновых оснований (гуанин и аденин), двух пиримидинов (цитозин и тимин), гексозы¹⁰ и фосфорной кислоты.

Более интересным в цитируемой работе является то, что Ф.Левиним было предложено комплекс из азотистого основания и сахара называть «нуклеозид», а комбинацию такого нуклеозида с фосфорной кислотой обозначать уже как «нуклеотид». При этом Ф.Левин упоминает, что ранее O. Schmiedeberg было предложено комплекс азотистого основания и сахара называть как «нуклеотин», но это обозначение в литературе не прижилось, тогда как термины «нуклеозид» и «нуклеотид» вошли в обиход (чему возможно поспособствовал уже имевшийся к тому времени у Ф.Левина авторитет) и активно используются по сей день.

¹⁰ Здесь нужно заметить, что сахар, входивший в состав тимонуклеиновой кислоты в тот момент был точно не определен, хотя и считалось, что он является какой-либо гексозой.

Иван Петрович Павлов и Ефим Семенович Лондон

В 1909 г. Ф.Левин идентифицировал сахар, входящий в состав дрожжевой нуклеиновой кислоты, и показал, что он представляет собой D-рибозу, но прошло целых 20 лет, прежде чем Ф.Левину удалось выяснить тип сахара в тимонуклеиновой кислоте и в этом ему помогли россияне. Первым среди них оказался уже упоминавшийся Нобелевский лауреат 1904 года И.П.Павлов, встреча с которым у Ф.Левина произошла, когда тот летом 1923 г. находился в США и должен был вскоре направляться в Англию, но после того как его ограбили в поезде И.П.Павлов лишился и бумажника со всеми деньгами и паспорта [Frixione, Ruiz-Zamarippa, 2019; Williams, 2019]. Новость об ограблении русского лауреата Нобелевской премии даже появилась 23 июля 1923 года в газетной хронике Нью-Йорка. Ф.Левин, смог прийти на помощь своему давнему учителю по Санкт-Петербургу, найдя необходимую сумму денег в Рокфеллеровском институте, и поспособствовал восстановлению визы, хотя после он получил за это определенный «нагоняй» от руководства. Так, встреча старого учителя и ученика послужила началом очень важной совместной работы. За много лет до этого Ф.Левин пытался использовать фистулу, чтобы желудочный сок собаки расщепил тимонуклеиновую кислоту, чтобы затем в ней можно было установить тип сахара, не разрушив его, что происходило при обработке обычными кислотами, но эксперименты оказались неудачными [Sweet, Levene, 1907]. При этом Ф.Левину было известно, что подобные собаки с фистулами имеются у И.П.Павлова в его Институте и они договорились, что Ф.Левин приедет в тогдашний Ленинград. Действительно, летом 1924 года Ф.Левин посетил руководимый И.П.Павловым Институт физиологии АН СССР, но проведенные эксперименты не дали желаемого результата. Прошло еще 4 года прежде чем в Рокфеллеровский институт в 1928 году прибыл из советской России профессор Е.С.Лондон¹¹, являющийся крупнейшим специалистом по установке фистул. Тимонуклеиновую кислоту пропускали через желудочно-кишечный сегмент собаки, вводя раствор в желудочную фистулу и извлекая его через кишечную фистулу. Проведенные исследования позволили установить тип сахара в тимонуклеиновой кислоте – им оказалась не гексоза (как считалось долгие годы), а пентоза, а именно 2-дезоксид-рибоза или как первоначально она была названа – d-2-ribodesose. Данные исследования вылились в публикацию

сначала краткого сообщения о гуанозиндезоксипентозиде [Levene, London, 1929], а затем и в полновесную статью, включающую информацию об углеводном компоненте остальных азотистых оснований, в которой авторы выражают свою признательность И.П.Павлову [Levene, London, 1929a]. Этот результат был настолько важным, что в 50-ти летний юбилей данного события ему была посвящена специальная статья [Fruton, 1979]. Однако здесь необходимо дополнительно заметить, что Е.С.Лондон не случайно был привлечен к данной работе и не только потому, что умел делать высококачественные фистулы, а так как с его участием еще в 1910 и 1911 годах были опубликованы две статьи (все в том же журнале Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie), посвященные изучению нуклеиновых кислот, в том числе гуанозина [London, Schittenhelm, 1910; London et al., 1911].

Таким образом, обнаружение в тимонуклеиновой кислоте дезоксирибозы позволило со временем называть ее дезоксирибонуклеиновой кислотой (хотя после данного открытия прошло еще целых полтора десятилетия до того), вызвав затем к жизни и аббревиатуру ДНК. Получается, что к этому причастны сразу несколько наших соотечественников.

Опять Р.А.Т. Levene

В 1930-ые годы Ф.Левин продолжил изучение нуклеиновых кислот и в 1935 году пришел к заключению, что в тимонуклеиновой кислоте (которую он называет уже desoxy-ribose-nucleic acid) азотистые основания соединены друг с другом с помощью фосфодиэфирной связи через углеводный компонент по 3-ему и 5-ому положениям углеродов дезоксирибоз, входящих в состав соседних нуклеотидов [Levene, Tipson, 1935], что также явилось важным вкладом в понимание устройства нуклеотидов и самих нуклеиновых кислот. При этом в цитируемой статье Ф.Левин говорит о соединении таким образом всего четырех нуклеотидов – тимина, аденина, цитозина и гуанина, приводя брутто-формулу такой тетрады - $C_{39}H_{51}O_{25}N_{15}P_4$. И в этой связи нельзя не упомянуть о том, что Ф.Левин явился автором, так называемой тетрануклеотидной гипотезы, согласно которой нуклеиновые кислоты представляют собой тетрады из четырех разных нуклеотидов по одному каждого [Levene, Mandel, 1908], что явилось развитием взглядов А.Косселя на довольно простое устройство нуклеиновых кислот. Ф.Левин считал, что и дрожжевая нуклеиновая кислота имеет схожую организацию, отличаясь (помимо разных сахаров) наличием урацила вместо тимина с брутто-формулой - $C_{38}H_{50}O_{29}N_{15}P_4$. К сожалению, такой взгляд значительно затормозил развитие исследований нуклеиновых кислот и

¹¹ Ефим Семенович Лондон (1869 – 1939) – российский патофизиолог, биохимик, автор методики ангиостомии - наложения фистул на сосуды, положившей начало прижизненному изучению обмена веществ в органах животного.

получается, что авторитетные мнения А.Косселя и Ф.Левина оказали в данном случае весьма плохую услугу прогрессу науки. Даже когда стало известно, что молекулярный вес нуклеиновых кислот достигает 500 тысяч и даже миллиона [Signer et al., 1938], то Ф.Левин и тогда не отказался от своей гипотезы, считая, что в таком биополимере четверки нуклеотидов монотонно повторяются [Schmidt, Levene, 1938]. Такое однообразие не позволяло допускать мысль, что нуклеиновые кислоты способны кодировать все существующее биологическое разнообразие¹² и заставляло думать о белках, как веществе наследственности, концентрируя на них основные усилия. Остается только добавить, что к столетию выдвижения этой долго (фактически тридцать лет) господствовавшей тетрадной теории организации нуклеиновых кислот вышла специальная статья, в которой кратко рассмотрена история этого заблуждения [Hargittai, 2009]. В качестве эпиграфа к этой публикации автор взял слова «Generalization in science are both necessary and hazardous» из статьи известного американского ученого Э.Чаргаффа, убедительно доказавшего, что тетрадная гипотеза неверна [Chargaff, 1950].

В 1931 году Ф.Левин с одним из своих коллег опубликовал монографию «Nucleic Acids» [Levene, Bass, 1931], которая сейчас доступна для прочтения на сайте <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=uc1.b4165245&view=1up&seq=1>. Характеризуя ее, другой известный нуклеинщик американец R.D.Coghill¹³ [1932] написал (в нашем несколько вольном переводе), что «эта книга явится монументом работе Ф.Левина над нуклеиновыми кислотами, и ... что нет другого человека, так много сделавшего для выяснения структуры этих сложных веществ». В другой работе можно прочесть слова, что непризнание Ф.А.Левину Нобелевской премии является вопиющим фактом [Olby, 1978]. Но здесь необходимо принять во внимание, что пока Ф.А.Левин был жив¹⁴, роль нуклеиновых кислот была неясна и принижалась, в том числе из-за выдвинутой им самим тетрадной гипотезы и поэтому все его открытия, включая важнейшее обнаружение дезоксирибозы в тимонуклеиновой кислоте и ранее рибозы в дрожжевой кислоте,

выявление фосфодиэфирных связей, предложение терминов «нуклеозид» и «нуклеотид» казались тогда научному сообществу не столь значимыми.

С.П.Костычев

Относительное небольшое отношение к ранним исследованиям нуклеиновых кислот имеет С.П.Костычев¹⁵, после окончания Санкт-Петербургского университета проходивший стажировку в 1903 г. в Гейдельберге (Германия) у А.Косселя и выполнивший исследование по разработке новых методов выделения и разделения тимонуклеиновой кислоты с использованием солей бария и других химикалий, проведя также элементный анализ нескольких выделенных образцов тимонуклеиновой кислоты. По результатам исследований им была подготовлена статья, опубликованная опять-таки в том же журнале *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* [Kostytshew, 1903].

Петр Федорович Миловидов

Говоря о цитохимических исследованиях тимонуклеиновой кислоты 1930-х годов, нельзя не вспомнить об еще одном российском ученом П.Ф.Миловидове¹⁶, который, будучи участником Белого движения и оказавшись в Крыму в армии П.Н.Врангеля, в ноябре 1920 года был вынужден эмигрировать из России. В 1922 году П.Ф.Миловидов, намереваясь стать биологом, поступил в университет в Праге. Его краткая биография описана в работе В.Г.Чичерюкина-Менгардта (Chicheryukin-Mengardt) [2004], в которой в частности отмечается, что в справочном издании «Зарубежная Россия»¹⁷ его автор П.Е.Ковалевский называет профессора П.Ф.Миловидова «выдающимся русским биологом». Во время оккупации Праги П.Ф.Миловидов отказался от сотрудничества с германскими властями и, чтобы прокормить семью, стал агрономом. В этот период им подготовлен известный труд «Physik und Chemie des

¹² В данном номере журнала имеется статья Сахабутдиновой и соавторов [Сахабутдинова и др. (Sakhabutdinova et al.), 2019], в которой приведены примеры огромного разнообразия последовательностей нуклеиновых кислот, обеспечиваемые четырьмя азотистыми основаниями.

¹³ R.D.Coghill является одним из открывателей 5-метилцитозина [Johnson, Coghill, 1925]

¹⁴ Нобелевские премии вручаются только при жизни их получателя.

¹⁵ Сергей Павлович Костычев (1877 – 1931) – российский и советский физиолог и биохимик растений, академик.

¹⁶ Петр Федорович Миловидов (1896 – 1974) – профессор, доктор наук, известный специалист в области цитохимии нуклеиновых кислот растений, после эмиграции много лет работавший в Праге.

¹⁷ Ковалевский П.Е. Зарубежная Россия: История и культурно-просветительная работа русского зарубежья за полвека (1920 – 1970). – Paris: Libr. des cinq continents, 1971. 347 с. «Зарубежная Россия» — первый и единственный фундаментальный обзор-энциклопедия русского зарубежья, написанный в 1950-е годы и изданный 1971 году в Париже.

Zellkernes», первый том которого вышел в ФРГ в 1949 году, второй - в 1952. После окончания Второй мировой войны П.Ф.Миловидов продолжил научную работу в Институте физиологии растений в Праге. Среди его наград есть медаль Г.Менделя.

Однако прежде чем переходить к полученным П.Ф.Миловидовым результатам, необходимо вернуться на некоторое время назад к работам известного немецкого исследователя R.Feulgen¹⁸. Так, Р.Фельген в статье¹⁹ 1914 года пишет, что если азотистые основания у разных типов нуклеиновых кислот уже установлены и не вызывают сомнений, то с их углеводными компонентами дело обстоит иначе и в этой связи им была предпринята успешная попытка разработать метод окрашивания сахара в тимонуклеиновой кислоте производными фуксина сначала *in vitro* [Feulgen, 1914]. Позже R.Feulgen и H.Rossenbeck применили такой подход с целью цитохимическим методом путем специфического окрашивания ставшей именной реакцией Фельгена доказать наличие «животного» сахара и фактически тимонуклеиновой кислоты в ядрах растений, взяв в качестве исходного материала проростки ржи [Feulgen, Rossenbeck, 1924]. После того как специфичное окрашивание тимонуклеиновой кислоты было адаптировано для использования *in situ* на эту реакцию обратили внимание многие биологи, включая ботаников-цитологов, ввиду ее высокой специфичности, быстроты и простоты (исполнительской). Одним из них оказался П.Ф.Миловидов. Им проведен большой цикл работ по выявлению этим методом тимонуклеиновой кислоты в различных объектах. Получены достоверные результаты по обнаружению тимонуклеиновой кислоты в ядрах водорослей, мхов, лишайников и грибов, включая некоторые фитопатогены капусты, а также в съедобном белом грибе *Boletus edulis* [Milovidov, 1932]. Затем под его авторством вышла целая серия публикаций по выявлению с помощью реакции Фельгена тимонуклеиновой кислоты в ряде высших и низших растений, включая разработку некоторых методических вопросов [Milovidov, 1932a; 1936, 1936a и др.]. Среди этих работ была и статья на русском языке «Нуклеальная реакция Feulgen-Rossenbeck'a и ее значение в гистологии» [Миловидов (Milovidov), 1933], опубликованная в пятом томе «Научных трудов Русского народного университета в Праге», издававшихся русской эмиграцией. Причем алфавит и правописание в этих «Трудах»

использовались дореформенные - с ять (ѣ), ижэ (і), -аго и пр. В этой статье П.Ф.Миловидов уделяет определенное внимание вопросам специфичности реакции Фельгена на тимонуклеиновую кислоту, различным методическим тонкостям и указывает, что это, по сути, не есть окрашивание, а настоящая микрохимическая реакция. В этой связи можно заметить, что до сих пор, через более чем 100 лет с момента открытия реакции Фельгена остаются неясности этого процесса и рассматриваются два варианта ее протекания [Mello, Vidal, 2017]. И вообще эту реакцию называют загадочной [Kasten, 1964]. П.Ф.Миловидов пишет, что применение нуклеальной реакции Feulgen-Rossenbeck'a показало, что ядра всех исследованных животных и растений содержат тимонуклеиновую кислоту и противопоставление тимонуклеиновой кислоты как «животной» «растительной» дрожжевой нуклеиновой кислоте отпадает.

В 1936 году П.Ф.Миловидов защитил диссертацию и получил звание приват-доцента. В 1938 году он подготовил статью с обширной библиографией (более 400 ссылок) по ядерным и плазматическим реакциям нуклеиновых кислот, среди которых привел немало работ А.Р.Кизеля и А.Н.Белозерского [Milovidov, 1938], о которых будет говориться ниже.

Андрей Николаевич Белозерский

Еще одним корифеем изучения нуклеиновых кислот, внесшим заметный вклад, в том числе в раннем периоде исследований этих важных биополимеров, является А.Н.Белозерский²⁰, приступивший к их изучению в 1930 году, после того, как оказался на только что созданной кафедре биохимии растений в МГУ, руководимой профессором А.Р.Кизелем²¹. К этому времени Ф.Левин вместе с Е.С.Лондоном уже установили, что в состав тимонуклеиновой кислоты входит дезоксирибоза, но по-прежнему полностью не изжило себя неверное деление нуклеиновых кислот на животную (тимонуклеиновую) и дрожжевую или растительную (фитонуклеиновую) кислоты, что сдерживало дальнейшие исследования в правильном

¹⁸ Роберт Фельген (Иоахим Вильгельм Роберт Фельген, нем. Joachim Wilhelm Robert Feulgen) (1884 – 1955) – известный немецкий гистолог и химик.

¹⁹ все в том же журнале Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie

²⁰ Андрей Николаевич Белозерский (1905 – 1972) – выдающийся советский биохимик, один из основоположников молекулярной биологии в СССР, академик, Герой Социалистического Труда.

²¹ Александр Робертович Кизель (1882 – 1942) – известный русский и советский биохимик, профессор Московского университета. 5 февраля 1942 г. А.Р.Кизеля за «контрреволюционную агитацию и измену Родине» арестовали и 29 сентября того же года он был расстрелян. В 1956 г. реабилитирован.

направлении. Необходимо было в этом окончательно разобраться и А.Р.Кизель с А.Н.Белозерским, взялись за решение этой важной задачи. Хотя работами Р.Фельгена и Ф.П.Миловидова было убедительно показано наличие тимонуклеиновой кислоты в ядрах многих низших и высших растений, тем не менее, такое обнаружение путем цитохимического окрашивания все же было лишь до некоторой степени косвенным свидетельством присутствия в ядрах этой субстанции. Поэтому А.Р.Кизель и А.Н.Белозерский, признавая приоритет Р.Фельгена и ссылаясь на него как впервые показавшего наличие тимонуклеиновой кислоты в растениях, пошли другим путем. Им сначала из зародышей гороха удалось выделить тимин, как известно отсутствующий в дрожжевой (растительной) нуклеиновой кислоте. Результаты своих исследований они опубликовали в 1934 г. на немецком языке все в том же журнале *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie* [Kiesel, Belozersky, 1934]. За горохом последовали подобные обнаружения тимина в других растениях – в фасоли [Белозерский, Чигирев (Belozersky, Chigirev), 1936], в сое [Белозерский (Belozersky), 1936] и, наконец, из семян конского каштана была выделена непосредственно сама тимонуклеиновая кислота [Белозерский, Дубровская (Belozersky, Dubrovskaya), 1936]. В дальнейшем список видов растений, у которых тимонуклеиновая кислота была найдена, продолжал расширяться. Эта субстанция была выделена из почек липы [Белозерский, Чебуркин (Belozersky, Cheburkin), 1937], луковиц лука [Белозерский (Belozersky), 1939], семян кедрового ореха [Белозерский, Успенская (Belozersky, Uspenskaya), 1942]. Но, пожалуй, наиболее важным был результат [Белозерский, Черномордикова (Belozersky, Chernomordikova), 1940], показавший наличие тимонуклеиновой кислоты в зародышах пшеницы, служивших долгие годы одним из основных источников не тимонуклеиновой, а фитонуклеиновой кислоты. Таким образом, можно считать, что работами А.Н.Белозерского и его коллег был окончательно положен конец неоправданному разделению нуклеиновых кислот на «животные» и «растительные». Из этого также следовал логичный вывод, что нуклеиновые кислоты обоих пентозного и дезоксирибозного типов присущи всем клеткам, но с учетом того, что цитохимическая реакция Фельгена указывала на присутствие последней (ДНК) в ядрах, то нуклеиновые кислоты пентозного типа (РНК) могли располагаться в цитоплазме.

В те же годы пристальное внимание А.Н.Белозерский обратил на нуклеиновые кислоты бактерий [Белозерский (Belozersky), 1939; 1940; 1941; Белозерский, Киреев (Belozersky, Kireenkova), 1943], став одним из мировых лидеров этого

направления исследований, свидетельством чему стало его приглашение участвовать в широко известном регулярно проводившемся Симпозиуме Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, на который поехать ему не удалось, но материалы были опубликованы [Belozersky, 1947]. А.Н.Белозерским было обнаружено, что у микроорганизмов присутствуют оба типа нуклеиновых кислот, причем составляющих очень большую долю от всей клетки, в то же время сильно количественно различаясь в зависимости от жизнеспособности клетки. В особенности это касалось нуклеиновых кислот пентозного типа (РНК). Одной из отправных точек этих исследований послужили данные об обнаружении в бактериях с помощью окрашивания по Фельгену «ядерного» материала, о чем в том числе будет говориться в следующем разделе.

А.Н.Белозерским вместе со своими учениками в 1950-ые и последующие годы были получены еще более важные результаты, касающиеся особенностей организации и функционирования нуклеиновых кислот [Belozersky, Spirin, 1958; Ванюшин, Белозерский (Vanyushin, Belozersky), 1959 и др.], но это случилось уже после открытия двойной спирали ДНК и должно составить тему другой статьи.

А.Н.Белозерский по праву считается одним из основоположников молекулярной биологии в нашей стране. Очень ярко жизнеописание А.Н.Белозерского дано в подготовленной большим коллективом авторов книге, посвященной столетию со дня рождения ученого [Спирин (Spirin), 2006].

Э.Я.Рохлина, А.А.Имшенецкий

Самому Р.Фельгену фактически не удалось выявить в 1920-х гг. в дрожжах тимонуклеиновую кислоту. Позднее это было сделано в СССР Э.Я.Рохлиной²², которая, применив окрашивание по Фельгену, обнаружила тимонуклеиновую кислоту внутри четко оформленного ядра в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* [Рохлина (Rokhlina), 1933], тогда как до этого считалось, что дрожжам присуща дрожжевая кислота, то есть рибонуклеиновая. Причем завершается статья Э.Я.Рохлиной словами, что проведенные исследования еще раз подтверждают,

²² Эмилия Яковлевна Рохлина (1898 - 1976) – микробиолог, биохимик, доктор биологических наук, в 1930-ые годы сотрудник микробиологической лаборатории Государственного Рентгенологического института в Ленинграде, возглавляемого академиком Г.А.Надсоном, который позже был обвинен в участии в контрреволюционной террористической организации. Арестован 29 октября 1937 г. и расстрелян 15 апреля 1939 г. Реабилитирован в 1955 г.

что тимонуклеиновая кислота является составной частью клеточных ядер всех организмов. Наконец, при исследовании бактериальных клеток с помощью реакции Фельгена, в частности отличающихся крупными размерами бактерий *Granulobacter pectinovorum*, обнаруживаемых при моче льна, А.А.Имшенецким²³ было показано, что тимонуклеиновая кислота в них расположена весьма диффузно и четко оформленного ядра в них не наблюдается [Имшенецкий (Imshenetsky), 1934]. Впрочем, до него и сам Р.Фельген и другие его последователи уже получали схожие результаты о наличии тимонуклеиновой кислоты в бактериях в подобном состоянии.

Заключение

Ранний период исследований нуклеина и нуклеиновых кислот растянулся на без малого восемь десятилетий и почти все это время данные вещества воспринимались, как одни из не самых главных и даже не обязательных компонентов живых клеток, поскольку их функция оставалась непонятна. И тем ценнее роль подвижников, изучавших эти, казалось бы, малонужные живым организмам вещества, имеющие к тому же непростое устройство. И здесь надо опять отдать должное Ф.Мишеру, еще в своей первой статье о нуклеине предположившему, что «представляется вероятным, что мы открыли целое семейство несколько отличающихся друг от друга фосфорсодержащих веществ, которые, пожалуй, как группа нуклеиновых веществ заслуживает быть поставленной наряду с белками». Более того, он предвосхищает, что «выявление связей между ядерными веществами, белками и ближайшими продуктами их превращений позволит постепенно поднять покров, которым полностью скрыты от нас интимные процессы клеточного роста». Таким образом, Ф.Мишер смог заглянуть на десятилетия вперед – фактически в следующие этапы изучения нуклеиновых кислот. Однако методологическая база тех лет и скромное приборное оснащение не дали возможности в тот период до конца распознать важность этих веществ для всего живого, и отложили решение подобных задач до нынешних времен, позволивших на самом деле пока только приподнять упоминаемый Ф.Мишером покров, хотя сейчас имеются беспрецедентные условия исследований нуклеиновых кислот в плане, как множества современных методов, так и должного оборудования. При этом, однако, нельзя забывать – как все эти исследования начинались, велись, в том числе с участием российских ученых, чему и посвящена данная

статья. Допускаем, что кого-то мы могли и пропустить, но если это и так, то не по злему умыслу, а по незнанию, и будем благодарны всем кто нам на это укажет.

В череде событий раннего периода изучения нуклеиновых кислот есть совпадения дат, конечно случайные, но они все же заслуживают отдельного внимания. Так, Н.Н.Любавин с Ф.Мишером являются погодками, а Ф.Левин с Е.С.Лондоном – одногодки и к тому же они родились именно в тот год, когда Ф.Мишер открыл свой нуклеин. То есть в 2019 году также исполняется 150 лет со дня их рождений. Здесь можно вернуться на 50 лет назад и вспомнить как научная общественность в СССР отмечала столетний юбилей Е.С.Лондона, чему 9 января 1969 года в Ленинграде было посвящено специальное заседание, на котором с докладом выступил А.Н.Белозерский, отметивший, что имя Е.С.Лондона навсегда останется в истории биохимической науки и в частности в истории изучения этой важной группы соединений, коими являются нуклеиновые кислоты [Спирин (Spirin), 2006]. Сам А.Н.Белозерский приступил к исследованию нуклеиновых кислот в 1930 г., через год после того как Ф.Левин вместе с Е.С.Лондоном опубликовали статью, в которой сообщили, что углеводный компонент нуклеозида представляет собой дезоксирибозу. А когда Ф.Левин был приглашен в 1905 году на работу в Рокфеллеровский институт (в котором выполнил большинство своих работ по нуклеиновым кислотам), то именно в этот год родился А.Н.Белозерский.

Так случилось, что большинство ранних пионерных работ по исследованию нуклеиновых кислот, принадлежащих различным организмам и выполненных разными авторами, публиковались в европейском журнале Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie (включая публикации отечественных ученых) и поначалу Ф.Левин тоже направлял многие свои статьи в это издание. Затем он стал печататься в более близком ему (в разных смыслах) новом начавшем выходить в 1905 году журнале Journal of Biological Chemistry, где Ф.Левин длительное время, начиная с первого номера, входил в состав редакционной коллегии. По еще одному удивительному совпадению дат в тот же год 4 ноября 1869 года как раз когда Ф.Мишер завершил работу над рукописью своей статьи по нуклеину, вышел первый номер журнала Nature. Поразительно, но Ф.Крик, выступая в октябре 1969 г. с докладом о будущем молекулярной биологии на конференции, посвященной столетию журнала Nature [Crick, 1970], не упомянул, ни про нуклеин в связи с его юбилейной датой, ни про то, что журнал Nature начал выходить в один год с открытием ДНК. Но статьи, посвященные открытию двойной спирали ДНК, через восемь с

²³ Александр Александрович Имшенецкий (1904 - 1992) – известный советский микробиолог, академик, Герой Социалистического Труда.

лишним десятилетий после обнаружения Ф.Мишером нуклеина были опубликованы уже в журнале Nature [Watson, Crick, 1953; 1953a].

Литература

- Белозерский А.Н. О количественном содержании белков и нуклеиновых кислот в бактериальной клетке // *Микробиология*. 1940. Т. 9. С. 107-113.
- Белозерский А.Н. О составе протоплазмы клеток *Spirillum volutans* в зависимости от возраста культуры // *Микробиология*. 1941. Т. 10. С. 185-199.
- Белозерский А.Н. О нуклеиновых кислотах лукавицы лука // *Доклады АН СССР*. 1939. Т. 25. С. 749-750.
- Белозерский А.Н. О нуклеопротеидах и нуклеиновых кислотах ростков семян сои // *Биохимия*. 1936. Т. 1. С. 255-268.
- Белозерский А.Н. О ядерном веществе у бактерий // *Микробиология*. 1939. Т. 8. С. 504-513.
- Белозерский А.Н., Дубровская И.М. О белках и тимонуклеиновой кислоте семени конского каштана // *Биохимия*. 1936. Т. 1. С. 665-675.
- Белозерский А.Н., Киреев Е.Г. Нуклеопротеиды и нуклеиновые кислоты // *Микробиология*. 1943. Т. 12. С. 31-36.
- Белозерский А.Н., Успенская М.С. О нуклеиновом комплексе зародышей и белках эндосперма семян кедрового ореха // *Биохимия*. 1942. Т. 7. С. 155-162.
- Белозерский А.Н., Чебуркина Н.В. О нуклеиновом комплексе почек липы // *Биохимия*. 1937. Т. 2. С. 752-757.
- Белозерский А.Н., Чигирев С.Д. О нуклеиновом комплексе ростков семян фасоли // *Биохимия*. 1936. Т. 1. С. 136-146.
- Белозерский А.Н., Черномордикова Л.А. О нуклеопротеидах и нуклеиновых кислотах зародышей пшеницы // *Биохимия*. 1940. Т. 5. С. 133-139.
- Ванюшин Б.Ф., Белозерский А.Н. Нуклеотидный состав дезоксирибонуклеиновых кислот высших растений // *Доклады АН СССР*. 1959. Т. 129. С. 944-946.
- Герашенков Г.А., Гарафутдинов Р.Р., Баймиев А.Н., Кулуев Б.Р., Баймиев А.А., Чемерис А.В. Два величайших открытия двух столетий - нуклеин и двойная спираль ДНК // *Биомика*. 2019. Т.11(3). С. 259-265. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-24
- Имшенецкий А.А. Строение и история развития бацилл мочки льна *Granulobacter pectinovorum* Friebes // *Известия Академии наук СССР. VII серия. Отделение математических и естественных наук*. 1934. № 5. С.685-710.
- Карпущенко Е.Г., Деев Р.В., Овчинников Д.В., Плакса И.Л. Выпускник Военно-медицинской академии Федор Левин: на пути к открытию ДНК // *Военно-медицинский журнал*. 2015. № 10. С. 80-83.
- Любавин Н.Н. Исследования над нуклеином молока // *Журнал Русского физико-химического общества. Отд. хим.* 1879. Т.11. С.221-243.
- Любавин Н.Н. Исследования над нуклеином молока (окончание) // *Журнал Русского физико-химического общества. Отд. хим.* 1879а. Т.11. С.267-280.
- Миловидов П.Ф. Нуклеальная реакция Feulgen-Rossenbeck'a и ее значение в гистологии // *Научные труды Русского народного университета в Праге*. 1933. Т.5. С.167-183.
- Плакса И.Л., Карпущенко Е.Г., Овчинников Д.В., Деев Р.В. Вклад Федора Ароновича Левина - выпускника Военно-медицинской академии - в изучение структуры нуклеиновых кислот // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2014. №4(48). С. 247-253.
- Рохлина Э.Я. Клеточное ядро дрожжей и реакция Feulgen'a. // *Известия Академии наук СССР. VII серия. Отделение математических и естественных наук*, 1933. № 6. 855-858.
- Сахабутдинова А.Р., Михайленко К.И., Гарафутдинов Р.Р., Кирьянова О.Ю., Сагитова М.А., Сагитов А.М., Чемерис А.В. Небиологическое применение молекул ДНК // *Биомика*. 2019. Т.11(3). С. 344-377. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-28
- Спирин А.С. (ред.) Андрей Николаевич Белозерский : к 100-летию со дня рождения научная и педагогическая деятельность, воспоминания, материалы. М. Наука. 2006. 369 С.
- Спирин А.С. (ред.) Фридрих Мишер. Труды по биохимии. М. 1985. 318 с.
- Чичерюкин-Мейнгардт В.Г. Миловидов Петр Филиппович (1896-1974). // *Новый исторический вестник*. 2004. №2. С.228-235.
- Avery O.T., MacLeod C.M., McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. // *J Exp Med*. 1944. V. 79(2). P.137-158. DOI: 10.1084/jem.79.2.137
- Belozersky A.N. On the nucleoproteins and polynucleotides of certain bacteria // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1947. V. 12. P. 1-6.
- Belozersky A.N., Spirin A.S. A correlation between the compositions of the deoxyribonucleic and ribonucleic acids // *Nature*. 1958. V. 182. P. 11-112. doi: 10.1038/182111a0
- Byrne J., Dahm R. Friedrich Miescher and the 150th anniversary of the discovery of DNA // *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 249-258.

- DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-
29. Chargaff E. Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation // *Experientia*. 1950. V.6(6). P.201-209.
 30. Coghill R.D. Nucleic Acids. P.A.Levine // *J. Chem. Education*. 1932. V. 9(1). P. 198-199.
 31. Davidson J.N. Nucleic acids - the first hundred years // *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 1968. V.8. P.1-6. DOI: 10.1016/s0079-6603(08)60540-1
 32. Feulgen R. Über die «Kohlenhydratgruppe» in der echten Nucleinsäure. Vorläufige Mitteilung // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1914. V.92(2). P. 154-158. DOI: 10.1515/bchm2.1914.92.2.154
 33. Feulgen R., Rossenbeck H. Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nucleinsäure vom Typus der Thymonucleinsäure und die- darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Physiol. Chem.* 1924. V.135(4-6). P.203-248. doi: 10.1515/bchm2.1924.135.5-6.203
 34. Feulgen R. Über a- und b-Thymonucleinsäure und das die a-Form in die b-Form überführende Ferment (Nucleogelase) // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1935. V.237(5-6). P. 261-267. DOI: 10.1515/bchm2.1935.237.5-6.261
 35. Foroutan A., Guo A.C., Vazquez-Fresno R., Lipfert M., Zhang L., Zheng J., Badran H., Budinski Z., Mandal R., Ametaj B.N., Wishart D.S. Chemical composition of commercial cow's milk // *J. Agric. Food Chem.* 2019. V.67(17). P.4897-4914. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00204
 36. Frixione E., Ruiz-Zamarripa L. The “scientific catastrophe” in nucleic acids research that boosted molecular biology // *J. Biol. Chem.* 2019. V.294(7). P. 2249-2255. doi: 10.1074/jbc.CL119.007397
 37. Fruton J.S. P.A.Levine and 2-deoxy-D-ribose // *Trends in Biochemical Sciences*. 1979. V.4. P. 49-50. DOI: 10.1016/0968-0004(79)90351-7
 38. Hargittai I. The tetranucleotide hypothesis: a centennial // *Struct. Chem.* 2009. V.20. P.753-756. DOI: 10.1007/s11224-009-9497-x
 39. Kasten F.H. The Feulgen reaction - an enigma in cytochemistry // *Acta Histochem.* 1964. V.17. P.88-99.
 40. Kiesel A., Belozersky A. Untersuchungen über Protoplasma. V. Über die Nucleinsäure und die Nucleoproteide der Erbsenkeime // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Physiol. Chem.* 1934. V. 229(4-6). P. 160-166. doi: 10.1515/bchm2.1934.229.4-6.160
 41. Kostytschew S. Über Thymonucleinsäure // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1903. V.39(6). P.545-560. DOI: 10.1515/bchm2.1903.39.6.545
 42. Levene P.A. On the preparation of nucleic acids // *J. Am. Chem. Soc.* 1900. V. 22(6). P.329-331.
 43. Levene P.A. Note on the analysis of nucleic acids obtained from different sources // *J. Am. Chem. Soc.* 1901. V.23. P. 486-487.
 44. Levene P.A. On the biochemistry of nucleic acids // *J. Am. Chem. Soc.* 1910. V.32(2) P. 231-240. doi: 10.1021/ja01920a010
 45. Levene P.A., Bass L.W. Nucleic Acids. New York, The Chemical Catalog Co., Inc. 1931. P. 337.
 46. Levene P.A., London E.S. Guaninedesoxypentose from thymus nucleic acid // *J. Biol. Chem.* 1929. V.81. P. 711-712.
 47. Levene P.A., London E.S. The structure of thymonucleic acid // *J. Biol. Chem.* 1929. V.83. P. 793-802.
 48. Levene P.A., Mandel J.A. Über die Konstitution der Thymo - nucleinsäure // *Ber. Deut. Chem. Ges.* 1908. V.41(2). P.1905-1909. doi: 10.1002/cber.19080410266
 49. Levene P.A., Tipson R.S. The ring structure of thymidine // *J. Biol. Chem.* 1935. V.109. P. 623-630.
 50. London E.S., Schittenhelm A. Verdauung und resorption von nucleinsäure im magendarmkanal. I. Mitteilung. // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1910. V.70(1). P.10-18. DOI: 10.1515/bchm2.1910.70.1.10
 51. London E.S., Schittenhelm A., Wiener K. Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. II. Mitteilung // *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1911. V.72(5-6). P. 459-462. DOI: 10.1515/bchm2.1911.72.5-6.459
 52. Mello M.L.S., Vidal B.C. The Feulgen reaction: A brief review and new perspectives // *Acta Histochem.* 2017. V.119(6). P.603-609. doi: 10.1016/j.acthis.2017.07.002
 53. Miescher F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen // *Medicinisch-chemische Untersuchungen*. 1871. V.4. P. 441-460.
 54. Milovidov P. La reaction nucleaire chez quelques vegetaux inferieurs // *Compt. Rend. Soc. Biol. Paris* 1932. V.109. P.170-171.
 55. Milovidov P. Einfluss von Wasser hoher Temperatur auf den Kern der Pflanzenzellen im Lichte der Nuklealreaktion // *Protoplasma*. 1932a. V.17. P.32-88. doi: 10.1007/BF01604081
 56. Milovidov P. Über den Gehalt der hyperchromatischen somatischen Zellkerne an Thymonukleinsäure // *Planta*. 1936. V.25. P. 197-205. doi: 10.1007/BF01909185
 57. Milovidov P. Zur Theorie und Technik der Nuklearfärbung // *Protoplasma*. 1936a. V.25. P.570-597.
 58. Milovidov P. Bibliographie der Nukleal- und Plasmalreaktion. // *Protoplasma*. 1938. V. 31(1) P.

- 246-266. doi: 10.1007/BF01633273
 59. Noyer-Weidner M., Schaffner W. Felix Hoppe-Seyler (1825-1895) a pioneer of biochemistry and molecular biology // *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1995. V.376(8). P.447-448.
 60. Obolensky J. Ueber das Mucin aus der Submaxillardrüse // *Medicinischemische Untersuchungen*. 1871. V.4. P. 590-593.
 61. Olby R. Tortuous story of DNA // *Nature*. 1978. V.272. P. 760-761.
 62. Schmidt G., Levene P.A. The effect of nucleophosphatase on "native" and depolymerized thymonucleic acid // *Science*. 1938. V.88(2277). P. 172-173. DOI: 10.1126/science.88.2277.172
 63. Signer R., Caspersson T., Hammarsten E. Molecular shape of thymonucleic acid // *Nature*. 1938. V. 141. P.122. doi:10.1038/141122a0
 64. Sweet J.E., Levene P.A. Nuclein metabolism in a dog with Eck's fistula // *J. Exp. Med*. 1907. V.9(2). P.229-240. DOI: 10.1084/jem.9.2.229
 65. Tipson R.S. Phoebus Aaron Theodor Levene 1869–1940. Obituary // *Advances in Carbohydrate Chemistry*. 1957. V.12. P.1-12. doi: 10.1016/S0096-5332(08)60202-7
 66. van Slyke D.D., Jacobs W.A. Biographical memoir of Phoebus Aaron Theodor Levene 1869 – 1940 // *National Academy of Sciences. Biographical Memoirs*. Washington. 1943. V.23. P.74-126.
 67. Williams G. Unravelling the Double Helix: The Lost Heroes of DNA. Wiedeneld & Nicolson. London. 2019. 494 P.
- References**
1. Belozersky A.N. O kolichestvennom sodержanii belkov i nukleinovyh kislot v bakterial'noj kletke. *Mikrobiologija*. 1940. T. 9. S. 107-113. (On the quantitative content of proteins and nucleic acids in a bacterial cell) [In Russian]
 2. Belozersky A.N. O sostave protoplazmy kletok *Spirillum volutans* v zavisimosti ot vozrasta kul'tury. *Mikrobiologija*. 1941. T. 10. S. 185-199. (On the composition of the protoplasm of *Spirillum volutans* cells depending on the age of the culture) [In Russian]
 3. Belozersky A.N. O nukleinovyh kislotah lukovicy luka. *Doklady AN SSSR*. 1939. T. 25. S.749-750. (On nucleic acids of onion bulbs) [In Russian]
 4. Belozersky A.N. O nukleoproteidakh i nukleinovyh kislotah rostkov semjan soi. *Biohimija*. 1936. T. 1. S. 255-268. (On nucleoproteins and nucleic acids of soybean seed sprouts) [In Russian]
 5. Belozersky A.N. O jadernom veshhestve u bakterij. *Mikrobiologija*. 1939. T. 8. S. 504-313. (On nuclear substance in bacteria)
 6. Belozersky A.N., Dubrovskaya I.M. O belkah i timonukleinovoj kislothe semeni konskogo kashtana. *Biohimija*. 1936. T. 1. S. 665-675. (About proteins and thymonucleic acid seed horse chestnut) [In Russian]
 7. Belozersky A.N., Kireenkova E.G. Nukleoproteidy i nukleinovye kisloty. *Mikrobiologija*. 1943. T. 12. S. 31-36. (Nucleoproteins and nucleic acids) [In Russian]
 8. Belozersky A.N., Uspenskaya M.S. O nukleinovom komplekse zarodyshej i belkah jendosperma semjan kedrovogo oreha. *Biohimija*. 1942. T. 7. S. 155-162. (On nuclein complex of embryos and endosperm proteins of cedar nut seeds) [In Russian]
 9. Belozersky A.N., Cheburkina N.V. O nukleinovom komplekse pochetk lipy // *Biohimija*. 1937. T. 2. S. 752-757. (On the nucleic complex of linden buds) [In Russian]
 10. Belozersky A.N., Chigirev S.D. O nukleinovom komplekse rostkov semjan fasoli. *Biohimija*. 1936. T. 1. S. 136-146. (on the nucleic complex of bean seed sprouts) [In Russian]
 11. Belozersky A.N., Chernomordikova L.A. O nukleoproteidakh i nukleinovyh kislotah zarodyshej pshenicy. *Biohimija*. 1940. T. 5. S. 133-139. (On the nucleoproteins and nucleic acids of wheat germ) [In Russian]
 12. Gerashchenkov G.A., Garafutdinov R.R., Baymiev An.Kh., Kuluev B.R., Baymiev Al.Kh., Chemeris A.V. The two greatest discoveries of two centuries - the nuclein and the double helix of DNA. *Biomics*. 2019. V.11(3). P. 259-265. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-24 (In Russian) [In Russian]
 13. Imshenetsky A.A. Stroenie i istorija razvitiya bacill mochki l'na *Granulobacter pectinovorum* Friebes. *Izvestija Akademii nauk SSSR. VII serija. Otdelenie matematicheskikh i estestvennykh nauk*. 1934. № 5. S.685-710. (Structure and history of development of the Bacillus of flax lobe *Granulobacter pectinovorum* Friebes.) [In Russian]
 14. Karpushchenko E.G., Deev R.V., Ovchinnikov D.V., Plaksa I.L. Vypusknik Voenno-medicinskoj akademii Fedor Levin: na puti k otkrytiju DNK. *Voenno-medicinskij zhurnal*. 2015. № 10. S. 80-83. (Graduate of the Military medical Academy Fedor Levin: on the way to the discovery of DNA) [In Russian]
 15. Lubavin N.N. Issledovanija nad nukleinom moloka. *Zhurnal Russkogo fiziko-himicheskogo obshhestva. Otd. khim*. 1879. T.11. S.221-243. (Research on milk nuclein) [In Russian]
 16. Lubavin N.N. Issledovanija nad nukleinom moloka (okonchanie). *Zhurnal Russkogo fiziko-himicheskogo obshhestva. Otd. khim*. 1879a. T.11. S.267-280. (Research on milk nuclein (the ending)) [In Russian]
 17. Milovidov P.F. Nukleal'naja reakcija Feulgen-Rossenbeck'a i eja znachenie v gistologii. *Nauchnye trudy Russkogo narodnogo universiteta v Prage*. 1933. T.5. S.167-183. (Feulgen-Rossenbeck Nuclear

- reaction and its significance in histology) [In Russian]
18. Plaksa I.L., Karpushchenko E.G., Ovchinnikov D.V., Deev R.V. Vklad Fedora Aronovicha Levina - vypusknika Voenno-meditsinskoj akademii – v izuchenie struktury nukleinovyh kislot. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2014. №4(48). S. 247-253. (Contribution of Fyodor Aronovich Levin-a graduate of the Military medical Academy - to the study of the structure of nucleic acids) [In Russian]
 19. Rokhlina Je.Ja. Kletochnoe jadro drozhzhej i reakcija Feulgen'a. *Izvestija Akademii nauk SSSR. VII serija. Otdelenie matematicheskikh i estestvennykh nauk*, 1933. № 6. 855–858. (Yeast cell nucleus and Feulgen reaction) [In Russian]
 20. Sakhabutdinova A.R., Mikhailenko K.I., Garafutdinov R.R., Kiryanova O.Yu., Sagitova M.A., Sagitov A.M., Chemeris A.V. Non-biological application of DNA molecules. *Biomcs*. 2019. V.11(3). P. 344-377. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-28 [In Russian]
 21. Spirin A.S. (ed.) Andrei Nikolaevich Belozersky : to the 100-th jubilee : scientific and pedagogical activity, reminiscences, materials / Moscow. Nauka. 2006. 369 P. [In Russian]
 22. Spirin A.S. (ed.) Friedrich Miescher. Trudy po biohimii. M. 1985. 318 s. (Friedrich Miescher. Works on biochemistry.) [In Russian]
 23. Chicherjkin-Mejngardt V.G. Milovidov Petr Filippovich (1896–1974). *Novyj istoricheskij vestnik*. 2004. №2. S.228-235. (Milovidov, Petr Filippovich (1896-1974)) [In Russian]
 24. Avery O.T., MacLeod C.M., McCarty M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III. *J Exp Med*. 1944. V. 79(2). P.137–158. DOI: 10.1084/jem.79.2.137
 25. Belozersky A.N. On the nucleoproteins and polynucleotides of certain bacteria. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol*. 1947. V. 12. P. 1-6.
 26. Belozersky A.N., Spirin A.S. A correlation between the compositions of the deoxyribonucleic and ribonucleic acids. *Nature*. 1958. V. 182. P. 11-112. doi: 10.1038/182111a0
 27. Byrne J., Dahm R. Friedrich Miescher and the 150th anniversary of the discovery of DNA. *Biomcs*. 2019. V.11(3). P. 249-258. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2019-
 28. Chargaff E. Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. *Experientia*. 1950. V.6(6). P.201-209.
 29. Coghill R.D. Nucleic Acids. P.A.Levene. *J. Chem. Education*. 1932. V. 9(1). P. 198-199.
 30. Davidson J.N. Nucleic acids - the first hundred years. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol*. 1968. V.8. P.1-6. DOI: 10.1016/s0079-6603(08)60540-1
 31. Feulgen R. Über die «Kohlenhydratgruppe» in der echten Nucleinsäure. Vorläufige Mitteilung. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1914. V.92(2). P. 154-158. DOI: 10.1515/bchm2.1914.92.2.154
 32. Feulgen R., Rossenbeck H. Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nucleinsäure vom Typus der Thymonucleinsäure und die- darauf beruhende elektive Färbung von Zellkernen in mikroskopischen Präparaten. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Physiol. Chem*. 1924. V.135(4-6). P.203-248. doi: 10.1515/bchm2.1924.135.5-6.203
 33. Feulgen R. Über a- und b-Thymonucleinsäure und das die a-Form in die b-Form überfahrende Ferment (Nucleogelase). *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*. 1935. V.237(5-6). P. 261–267. DOI: 10.1515/bchm2.1935.237.5-6.261
 34. Foroutan A., Guo A.C., Vazquez-Fresno R., Lipfert M., Zhang L., Zheng J., Badran H., Budinski Z., Mandal R., Ametaj B.N., Wishart D.S. Chemical composition of commercial cow's milk. *J. Agric. Food Chem*. 2019. V.67(17). P.4897-4914. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00204
 35. Frixione E., Ruiz-Zamarripa L. The “scientific catastrophe” in nucleic acids research that boosted molecular biology. *J. Biol. Chem*. 2019. V.294(7). P. 2249–2255. doi: 10.1074/jbc.CL119.007397
 36. Fruton J.S. P.A.Levene and 2-deoxy-D-ribose // *Trends in Biochemical Sciences*. 1979. V.4. P. 49-50. DOI: 10.1016/0968-0004(79)90351-7
 37. Hargittai I. The tetranucleotide hypothesis: a centennial. *Struct. Chem*. 2009. V.20. P.753-756. DOI: 10.1007/s11224-009-9497-x
 38. Kasten F.H. The Feulgan reaction - an enigma in cytochemistry. *Acta Histochem*. 1964. V.17. P.88-99.
 39. Kiesel A., Belozersky A. Untersuchungen über Protoplasma. V. Über die Nucleinsaeure und die Nucleoproteide der Erbsenkeime. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Physiol. Chem*. 1934. V. 229(4–6). P. 160–166. doi: 10.1515/bchm2.1934.229.4-6.160
 40. Kostytschew S. Über Thymonucleinsäure. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*. 1903. V.39(6). P.545–560. DOI: 10.1515/bchm2.1903.39.6.545
 41. Levene P.A. On the preparation of nucleic acids. *J. Am. Chem. Soc*. 1900. V. 22(6). P.329-331.
 42. Levene P.A. Note on the analysis of nucleic acids obtained from different sources. *J. Am. Chem. Soc*. 1901. V.23. P. 486-487.
 43. Levene P.A. On the biochemistry of nucleic acids. *J. Am. Chem. Soc*. 1910. V.32(2) P. 231-240.

- doi: 10.1021/ja01920a010
44. Levene P.A., Bass L.W. Nucleic Acids. New York, The Chemical Catalog Co., Inc. 1931. P. 337.
 45. Levene P.A., London E.S. Guaninedesoxypentose from thymus nucleic acid. *J. Biol. Chem.* 1929. V.81. P. 711-712.
 46. Levene P.A., London E.S. The structure of thymonucleic acid. *J. Biol. Chem.* 1929. V.83. P. 793-802.
 47. Levene P.A., Mandel J.A. Über die Konstitution der Thymo - nucleinsäure. *Ber. Deut. Chem. Ges.* 1908. V.41(2). P.1905-1909. doi: 10.1002/cber.19080410266
 48. Levene P.A., Tipson R.S. The ring structure of thymidine. *J. Biol. Chem.* 1935. V.109. P. 623-630.
 49. London E.S., Schittenhelm A. Verdauung und resorption von nucleinsäure im magendarmkanal. I. Mitteilung. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1910. V.70(1). P.10-18. DOI: 10.1515/bchm2.1910.70.1.10
 50. London E.S., Schittenhelm A., Wiener K. Verdauung und Resorption von Nucleinsäure im Magendarmkanal. II. Mitteilung. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 1911. V.72(5-6). P. 459-462. DOI: 10.1515/bchm2.1911.72.5-6.459
 51. Mello M.L.S., Vidal B.C. The Feulgen reaction: A brief review and new perspectives. *Acta Histochem.* 2017. V.119(6). P.603-609. doi: 10.1016/j.acthis.2017.07.002
 52. Miescher F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. *Medicinisch-chemische Untersuchungen.* 1871. V.4. P. 441-460.
 53. Milovidov P. La reaction nucleaire chez quelques vegetaux inferieurs. *Compt. Rend. Soc. Biol. Paris* 1932. V.109. P.170-171.
 54. Milovidov P. Einfluss von Wasser hoher Temperatur auf den Kern der Pflanzenzellen im Lichte der Nuklealreaktion. *Protoplasma.* 1932a. V.17. P.32-88. doi: 10.1007/BF01604081
 55. Milovidov P. Über den Gehalt der hyperchromatischen somatischen Zellkerne an Thymonukleinsäure. *Planta.* 1936. V.25. P. 197-205. doi: 10.1007/BF01909185
 56. Milovidov P. Zur Theorie und Technik der Nuklearfärbung. *Protoplasma.* 1936a. V.25. P.570-597.
 57. Milovidov P. Bibliographie der Nucleal- und Plasmalreaktion. *Protoplasma.* 1938. V. 31(1) P. 246-266. doi: 10.1007/BF01633273
 58. Noyer-Weidner M., Schaffner W. Felix Hoppe-Seyler (1825-1895) a pioneer of biochemistry and molecular biology. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995. V.376(8). P.447-448.
 59. Obolensky J. Ueber das Mucin aus der Submaxillärdrüse. *Medicinisch-chemische Untersuchungen.* 1871. V.4. P. 590-593.
 60. Olby R. Tortuous story of DNA. *Nature.* 1978. V.272. P. 760-761.
 61. Schmidt G., Levene P.A. The effect of nucleophosphatase on "native" and depolymerized thymonucleic acid. *Science.* 1938. V.88(2277). P. 172-173. DOI: 10.1126/science.88.2277.172
 62. Signer R., Caspersson T., Hammarsten E. Molecular shape of thymonucleic acid. *Nature.* 1938. V. 141. P.122. doi:10.1038/141122a0
 63. Sweet J.E., Levene P.A. Nuclein metabolism in a dog with Eck's fistula. *J. Exp. Med.* 1907. V.9(2). P.229-240. DOI: 10.1084/jem.9.2.229
 64. Tipson R.S. Phoebe Aaron Theodor Levene 1869-1940. Obituary. *Advances in Carbohydrate Chemistry.* 1957. V.12. P.1-12. doi: 10.1016/S0096-5332(08)60202-7
 65. van Slyke D.D., Jacobs W.A. Biographical memoir of Phoebe Aaron Theodor Levene 1869 - 1940. *National Academy of Sciences. Biographical Memoirs.* Washington. 1943. V.23. P.74-126.
 66. Vanjushin B.F., Belozersky A.N. Nukleotidnyj sostav dezoksiribonukleinovykh kislot vysshikh rastenij. *Doklady AN SSSR.* 1959. T. 129. S. 944-946. (Nucleotide composition of deoxyribonucleic acids from higher plants) [In Russian]
 67. Williams G. Unravelling the Double Helix: The Lost Heroes of DNA. Wiedeneld & Nicolson. London. 2019. 494 P.