

Прелюдия

“Элементарные частицы организмов”

— Элементарно, — добавил он. — Это тот самый случай, когда можно легко поразить воображение собеседника, упускающего из виду какое-нибудь небольшое обстоятельство, на котором, однако, зиждется весь ход рассуждений¹.

Шерлок Холмс доктору Ватсону,
Артур Конан Дойл, “Горбун”

Разговор шел за ужином в октябре 1837 года². Сгустились сумерки, и газовые фонари осветили центральные улицы Берлина. От этого вечера остались лишь обрывки воспоминаний. Никто не вел записей, не было никакой научной переписки. Осталась только история двух друзей, двух коллег, обсуждавших за едой эксперименты и одну важную идею. Одним из двух сидевших за столом людей был ботаник Маттиас Шлейден. Его лоб был отмечен грубым шрамом, оставшимся в память о попытке самоубийства. Вторым был зоолог Теодор Шванн со спускавшимися по щекам бакенбардами. Оба работали в Берлинском университете под руководством знаменитого физиолога Иоганнеса Мюллера.

Шлейден, прежде юрист, а ныне ботаник, изучал структуру и развитие тканей растений. Он называл себя “собирателем сена” (*Heusammelei*)³, и в его коллекции были сотни образцов растений: тюльпаны, вереск, ель, разные травы, орхидеи, шалфей, линантус, горошек и десятки видов лилий. Ботаники с уважением относились к его коллекции⁴.

В тот вечер Шванн и Шлейден обсуждали фитогенез — происхождение и развитие растений. Шлейден сообщил Шванну следующее: рассматривая образцы растений, он обнаружил некие “единицы” их строения и организации. В процессе развития растительных тканей — листьев, корней, семян — в клетках проступает внутренняя структура, называемая ядром (Шлейден не понимал функции ядра, но отчетливо видел его в клетке).

Но еще удивительнее было глубокое единообразие в организации тканей. Все части растений были построены, как будто собраны, из отдельных независимых единиц — *клеток*. “Каждая клетка ведет двойную жизнь, — писал Шлейден годом позже, — совершенно независимую, посвященную только собственному развитию, и вторичную, поскольку является частью растения”⁵.

Живое внутри живого. Независимое живое существо — единица, являющаяся частью целого. Живой строительный кирпичик внутри более крупного живого существа.

Шванн насторожился. Он тоже видел ядро, но только в клетке развивающегося животного — головастика. И тоже обратил внимание на универсальность микроскопического строения тканей животных. Возможно, “единицы”, обнаруженные Шлейденом в растительных клетках, имели более глубокую универсальность, распространявшуюся на все формы жизни.

В его голове начала складываться еще не завершенная, но очень важная мысль, которой предстояло изменить ход развития биологии и медицины. Возможно, тем же вечером или вскоре после него Шванн пригласил (или затащил) Шлейдена в свою лабораторию в анатомическом театре, где хранил образцы. Шлейден поглядел в микроскоп и согласился, что развивающиеся микроскопические структуры животных, включая заметно выделяющееся ядро, выглядят почти так же, как в растениях*.

* Интерес Шванна к построению животных и растений из одинаковых строительных кирпичиков, клеток, подогревался идеей о том, что, если эти организмы построены из независимых самостоятельных живых единиц, не нужно прибегать к понятию о “жизненных флюидах”, отвечающих за жизнь или зарождение клеток (эту идею горячо отстаивал Иоганнес Мюллер). Шлейден был учеником Мюллера и верил в существование “жизненных флюидов”, но имел собственную теорию происхождения клеток (по аналогии с образованием кристаллов), которая, как было доказано впоследствии, совершенно неправильна. Забавно, что история зарождения клеточной теории рассказывает не об ошибочном понимании того, откуда все произошло, а об ошибочном понимании того, как все произошло. Общность между растениями и животными, которую подметили Шванн и Шлейден (в частности, тот факт, что все живые существа состоят из клеток), абсолютно реальна, но теория Шлейдена (которую Шванн поначалу принял, но все больше и больше в ней сомневался) о зарождении клеток, как мы вскоре увидим, оказалась ошибочной, что было в значительной степени доказано Рудольфом Вирховом.

Трудно установить, понял ли Шлейден, что ткани всех растений состоят из клеточных единиц, еще до разговора со Шванном или этот разговор за-

Растения и животные — настолько, казалось бы, разные, насколько разными могут быть живые организмы! Однако, как заметили Шванн и Шлейден, под микроскопом их ткани определенно выглядели похожими. Идея Шванна казалась верной. Как он вспоминал позднее, тем вечером в Берлине двое друзей раскрыли универсальную и важнейшую научную истину: растения и животные характеризовались “одинаковыми способами организации клеток”⁶.

В 1838 году Шлейден объединил свои наблюдения в обширную статью, озаглавленную “Данные о филогенезе”⁷. Годом позже Шванн последовал за ним со своим трудом о клетках животных: “Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений”⁸. Шванн утверждал, что животные и растения построены одинаковым образом: и те и другие представляют собой “агрегаты полностью индивидуальных и независимых клеток”.

В этих двух важнейших работах, опубликованных с разницей примерно в двенадцать месяцев, живой мир был сведен к единому общему знаменателю. Шлейден и Шванн не первыми обнаружили клетки или идентифицировали их в качестве основополагающих единиц живых организмов. Но они предположили, что все живые существа характеризуются единством организации и функции. Как писал Шванн, существует “соединительная связь” между разными ветвями жизни⁹.

ставил его рассмотреть (или пересмотреть) его образцы, чтобы оценить универсальность их клеточной структуры в новом свете. Поэтому я написал “возможно, тем самым вечером”, поскольку не уверен в том, какие заключения сделал Шлейден до ужина со Шванном, а к каким пришел после. Однако время той встречи (1837 год), выход статьи Шлейдена вскоре после этого (1838 год) и его задокументированный визит в лабораторию Шванна для наблюдения сходства между растительными и животными клетками говорят о том, что взаимодействие со Шванном было важным катализатором в размышлениях Шлейдена об основах и универсальности клеточной теории. Тот факт, что и Шлейден, и Шванн с легкостью признали роль друг друга в качестве соавтора современной клеточной теории, а не соперника, также подтверждает, что их взаимодействие (скажем, беседа за ужином) должно было усилить убежденность Шлейдена в том, что все растительные ткани состоят из клеток. Шванн, в отличие от Шлейдена, яснее выражает относительную важность этой вечерней беседы в 1837 году: она изменила основное направление его исследований. В произнесенной в 1878 году речи он признает, что наблюдения Шлейдена о развитии растений сыграли ведущую роль в его собственном последующем открытии клеточной структуры животных тканей.

В конце 1838 года Шлейден покинул Берлин, получив должность в Университете Йены¹⁰. А в 1839 году уехал и Шванн, занявший пост в Католическом университете Лёвена в Бельгии¹¹. Но и после ухода из лаборатории Мюллера они сохранили дружеские отношения и вели оживленную переписку. Их важнейший вклад в основание клеточной теории, несомненно, связан с их работой в Берлине, где они стали близкими друзьями, коллегами и соратниками. Там, по словам Шванна, они открыли “элементарные частицы организмов”.

Эта книга рассказывает историю клетки. Это хроника появления и развития мысли о том, что все организмы, включая человека, состоят из “элементарных частиц”. Это история о том, как кооперативное и организованное соединение этих автономных живых единиц с образованием тканей, органов и систем органов на самом глубоком уровне определяет все формы физиологических процессов: иммунитет, репродукцию, чувствительность, познавательную способность, репарацию и омоложение. А также это история о том, что происходит, когда клетки теряют свою функцию и физиология превращается в патологию: аномальное функционирование клеток приводит к аномальному функционированию тела. Наконец, это история о том, как глубокое понимание клеточной физиологии и патологии привело к революции в биологии и медицине и к их трансформации и как новая медицина, в свою очередь, трансформировала человека.

В период между 2017 и 2021 годами я написал три статьи для журнала *New Yorker*¹². Первая статья была о клеточной медицине и ее будущем, в частности, о создании Т-клеток, способных атаковать раковые опухоли. Вторая касалась нового представления о раке в свете идеи об *экологии* клеток — не о раковых клетках в изоляции, а о раке *in situ*^{*} и о том, почему одни части тела подвержены возникновению злокачественных новообразований больше других. Третья статья, написанная в начале пан-

* *In situ* (лат.) — в естественной среде, дословно “на месте”. — *Прим. ред.*

демии COVID-19, была посвящена поведению вирусов в наших клетках и тканях и тому, как это поведение помогает нам понять физиологические расстройства, вызываемые некоторыми вирусами человека.

Я размышлял над тематической связью между этими тремя проблемами. По-видимому, в центре всех этих вопросов находится концепция клеток и клеточной инженерии. В клеточной инженерии произошла революция, позволяющая говорить о переписывании истории и нашего будущего: о клетках, о нашей способности манипулировать ими и об изменениях в медицине, происходящих по мере продолжения этой революции.

Из семян этих трех фрагментов выросли стебли, корни и усики данной книги. Изложенная в ней история начинается в 1660-е и 1670-е годы, когда нелюдимый голландский торговец тканями и неортодоксальный английский эрудит, жившие на расстоянии более двух сотен километров друг от друга, посмотрели в самодельные микроскопы и обнаружили первые доказательства существования клеток. Постепенно эта история приходит к сегодняшнему дню, когда мы научились манипулировать человеческими стволовыми клетками и вводить их пациентам с хроническими и потенциально смертельными заболеваниями, такими как диабет и серповидноклеточная анемия, или вживлять электроды в мозговые нейронные сети людей с не поддающимися медикаментозному лечению неврологическими заболеваниями. И в итоге эта история подводит нас к порогу неясного будущего, в котором “инакомыслящие” ученые (один из которых оказался за решеткой на три года и был навсегда лишен права проводить экспериментальные исследования) создают генетически модифицированные эмбрионы и пересаживают клетки, стирая границы между естественными и искусственными процессами.

Я черпал информацию из разных источников: из интервью, встреч с больными, прогулок с учеными (и их собаками), посещения лабораторий, из работы с микроскопом, бесед с медсестрами, пациентами и врачами, из архивов, научных статей и личной переписки. Моя цель заключалась не в том, чтобы изложить полную историю медицины или историю зарождения клеточной биологии. Об этом написаны такие книги, как “Величайшее благо человеческого рода. Медицинская история человечества” Роя Пор-

тера¹³, “Рождение клетки” Генри Харриса¹⁴ и “Лаборатория Мюллера” Лауры Оутис. Скорее данная книга рассказывает историю о том, как сама идея клетки и наше понимание клеточной физиологии изменили медицину, биологию, науку в целом, социальные структуры и культуру. Она заканчивается видением будущего, в котором мы научимся манипулировать этими структурами, придавать им новые формы или даже создавать синтетические клетки и ткани человека.

В моем рассказе об истории клетки есть неизбежные проблемы и темные пятна. Клеточная биология неразрывно связана с генетикой, патологией, эпидемиологией, эпистемологией, таксономией и антропологией. Исследователи, работающие в той или иной области медицины или клеточной биологии, занимающиеся каким-то конкретным видом клеток, могут видеть изложенную здесь историю под совсем иным углом, а ботаникам, бактериологам и микологам совершенно очевидно будет не хватать упора на растения, бактерии и грибы. Осветить все эти темы связным образом — значит войти в бесконечно ветвящийся лабиринт. Я изложил некоторые части истории в виде сносок и примечаний и призываю заинтересованных читателей вдумчиво их изучить*.

В нашем путешествии мы встретимся со многими пациентами, в том числе и с моими. Некоторые из них упомянуты по имени, другие предпочли остаться неизвестными, так что в тексте не приводятся никакие детали, позволяющие их опознать. Я испытываю безграничную благодарность по отношению к этим мужчинам и женщинам, которые ступили на неизведанную территорию, передав свое тело и разум во власть развивающегося и неопределенного царства науки. И такую же безграничную радость я испытываю по той причине, что являюсь свидетелем того, как клеточная биология оживает в новой медицине.

* Одна тема, которую я затронул лишь слегка (но не затронуть не мог), касается стоимости и доступности новых методов. Эти вопросы в какой-то степени освещены в заключительных главах книги, но они требуют гораздо более глубокого обсуждения, чем позволяет этот труд. Книга по истории клеток не может одновременно являться и приемлемым вводным курсом на тему законодательных стратегий, общественного здравоохранения, а также вопросов стоимости и доступности процедур.

Вступление

“Мы всегда будем возвращаться к клетке”

*Как бы мы ни крутились и ни вертелись,
мы в конечном итоге будем опять
возвращаться к клетке¹.*

Рудольф Вирхов, 1858

В ноябре 2017 года я наблюдал, как мой друг Сэм П. умирал, поскольку его клетки восстали против его собственного тела².

Весной 2016 года у Сэма была диагностирована злокачественная меланома. Рак возник на щеке в виде округлого родимого пятна темно-лилового цвета с ободком. Его мать Клара, художница, первой обратила внимание на пятно во время отдыха на Блок-Айленде в конце лета. Она просила, а потом умоляла и даже пыталась угрозами заставить Сэма сходить к дерматологу, но тот был занятым спортивным комментатором в большой газете, и у него не было времени обращать внимание на какое-то пятнышко на щеке. К тому времени, когда я увидел его и осмотрел в марте 2017 года (я не был его онкологом, но один знакомый попросил меня взглянуть), опухоль превратилась в продолговатое образование размером с большой палец с признаками метастаза в коже. Когда я дотронулся до опухоли, Сэма передернуло от боли.

Одно дело обнаружить рак, другое — следить за его передвижением. Меланома поползла по лицу Сэма в сторону уха. Если приглядеться, был виден ее след, как след от парома на воде — в виде кильватера из лиловых точек.

Даже Сэм, который всю жизнь писал о скорости, движении и активности, был потрясен быстротой перемещения меланомы. Как, настойчиво спрашивал он меня, *как, как, как* могли клетки, которые спокойно сидели на месте на протяжении десятилетий, вдруг обрести способность путешествовать по его лицу и при этом усиленно делиться?

Раковые клетки ничего не “изобрели”. Они не создают ничего нового, они воруют; точнее, в рамках естественного отбора выживают клетки с наибольшей склонностью к делению и метастазированию. Для создания строительных блоков для роста эти клетки используют те же самые гены и белки, которые использует растущий эмбрион в период невероятно быстрого развития в первые дни своей жизни. Способы передвижения раковых клеток по телу заимствованы ими у клеток, которым полагается перемещаться по телу. Гены, позволяющие мятежным клеткам делиться, — это искаженные, мутантные версии генов, необходимых для деления нормальных клеток. Короче говоря, рак — это клеточная биология в патологическом зеркале. И я как онколог в первую очередь являюсь клеточным биологом, за тем только исключением, что смотрю на нормальный клеточный мир, отраженный словно в кривом зеркале.

Ранней весной 2017 года Сэму было назначено лечение, которое должно было превратить его собственные Т-клетки в войско для борьбы с разраставшейся в его теле армией мятежных клеток. Представьте себе ситуацию: на протяжении многих лет, возможно десятилетий, клетки меланомы Сэма и его Т-клетки сосуществовали в теле, по большому счету игнорируя друг друга. Злокачественные клетки оставались невидимыми для его иммунной системы. Миллионы Т-клеток прошмыгивали мимо клеток меланомы каждый день, оставаясь бездеятельными свидетелями, отвернувшимися от происходящей клеточной катастрофы.

Была надежда, что лекарство, которое назначили Сэму, положит конец “невидимости” опухолевых клеток и заставит Т-клетки распознать клетки меланомы в качестве “чужеродных” захватчиков и отторгнуть их, как они отторгают клетки, пораженные микробами. Пассивные наблюдатели должны были стать активными игроками. Мы создали в его теле клетки, которые должны были сделать видимым то, что до сих пор оставалось незримым.

Появление такой “разоблачительной” терапии стало кульминацией в серии потрясающих достижений клеточной биологии 1950-х годов: понимание Т-клеточного механизма распознавания “свой-чужой”; идентификация белков иммунных клеток, необхо-

димых для обнаружения чужеродных захватчиков; обнаружение механизмов, с помощью которых нормальные клетки уклоняются от атак со стороны этой системы распознавания, а раковые клетки делаются невидимыми; а также изобретение молекул, сбивающих со злокачественных клеток шапку-невидимку. Каждое новое открытие делалось на основе предыдущего, и все эти данные были добыты клеточными биологами большими усилиями и долгим упорным трудом.

Практически сразу после начала лечения в теле Сэма разгорелась гражданская война. Его Т-клетки, разбухшие присутствием опухоли, выступили против злокачественных клеток, и агрессия с одной стороны порождала агрессию с другой. Однажды утром лиловый нарост на его щеке стал горячим, поскольку иммунные клетки внедрили в опухоль и развязали воспалительный цикл. И тогда злокачественные клетки покинули свой лагерь, оставив после себя лишь затухающие лагерные костры. Когда через несколько недель я вновь увидел Сэма, продолговатый нарост на его щеке и “кильватер” за ним исчезли. Остались лишь умирающие остатки опухоли, съездившейся до размера крупной виноградины. Это была ремиссия.

Мы выпили кофе, чтобы это отпраздновать. Ремиссия изменила Сэма не только в физическом плане, она изменила его психологию. Впервые за много недель я увидел, как складки озабоченности на его лице разгладились. Он смеялся.

Но потом ситуация изменилась: апрель 2017 года был жестоким месяцем. Т-клетки Сэма, атаковавшие опухоль, ополчились против его собственной печени, вызвав аутоиммунный гепатит — воспаление печени, которое плохо контролируется иммуносупрессорными препаратами. В октябре мы обнаружили, что рак, еще пару недель назад находившийся в стадии ремиссии, развивался в коже, мышцах и легких Сэма, прятался в других органах и находил новые ниши, позволявшие ему пережить атаки иммунных клеток.

Через все эти победы и поражения Сэм прошел с железной стойкостью. Временами его неослабевающий юмор казался его собственным способом контратаки: он готов был громить рак

до самого конца. Когда я однажды застал его в кабинете в отделе новостей и спросил, не хочет ли он пройти со мной в какое-то укромное место, например в мужскую уборную, чтобы показать мне новые опухоли, он весело ответил: “К тому моменту, пока мы дойдем до уборной, эта зараза уже снова переедет. Лучше посмотреть сразу, пока она еще здесь”.

Врачи притупили иммунную реакцию, чтобы остановить аутоиммунный гепатит, но тогда начала расти опухоль. Врачи возобновили иммунотерапию, чтобы атаковать рак, и вернулся острый гепатит. Это напоминало бои животных: пока вы держите иммунные клетки на привязи, животные набрасываются и убивают. Вы спускаете клетки с привязи, и они принимаются без разбора нападать и на рак, и на печень. Сэм умер зимним утром, через несколько месяцев после того, как я впервые увидел его опухоль. В конце концов меланома победила.

В один ненастный день 2019 года я был на конференции в Пенсильванском университете в Филадельфии. Примерно тысяча ученых, врачей и биотехнологов собрались в аудитории в здании из камня и кирпича на Спрус-стрит. Они приехали сюда, чтобы обсудить успехи новейшего направления медицины — создание генетически модифицированных клеток и их введение в организм человека с терапевтическими целями. Были доклады о модификации Т-клеток, об использовании вирусов для введения генов в клетки и о новых важных шагах в области клеточной трансплантации. В выступлениях и в кулуарах звучали такие термины, как будто биология, робототехника, научная фантастика и алхимия слились в экстазе и произвели на свет недоношенное дитя. “Перезапуск иммунной системы”. “Терапевтическая клеточная инженерия”. “Долгосрочная устойчивость пересаженных тканей”. Эта конференция была посвящена будущему.

Но было представлено и настоящее. В нескольких рядах впереди меня сидела четырнадцатилетняя (всего на год больше, чем моей старшей дочери) Эмили Уайтхед. Взъерошенные каштановые волосы, черно-желтая рубашка и темные штаны. Шел седьмой год ее ремиссии после лейкоза. “Она только рада прогулять школу”, — сказал мне ее отец Том. Девочка улыбнулась.