

ANIELA ZUBEK<sup>1</sup>, AGNIESZKA BELTER<sup>1</sup>, MIROSLAWA Z. NASKRĘT-BARCISZEWSKA<sup>1</sup>,  
STEFAN JURGA<sup>2</sup>, WOJCIECH T. MARKIEWICZ<sup>1</sup>, JAN BARCISZEWSKI<sup>1,2</sup>

## 150. rocznica odkrycia DNA. Zapomniany Richard Altmann z Iławy

### 1. Wprowadzenie

Rok 2019 obfituje w wyjątkowe jubileusze. W tym roku mija 150 lat od odkrycia DNA przez Friedricha Mieschera. Obserwacje poczynione przez badacza zapoczątkowały serię zdarzeń i niezwykłych odkryć, które pozwoliły rozszyfrować tak niezwykłą cząsteczkę jaką jest DNA. W artykule tym odsłonimy karty 150-letniej historii odkryć DNA. Przedstawimy kontekst oraz znaczenie poszczególnych obserwacji, które zbliżyły nas do poznania DNA. Omówimy fakty mało znane, często pomijane w podobnych opracowaniach. Szczególną uwagę zwrócimy na Richarda Altmanna z Iławy, którego wkład w rozwój wiedzy o kwasach nukleinowych jest znaczący, choć jak dotąd mało znany.

### 2. Droga do odkrycia struktury i funkcji DNA

Rozważania o historii DNA rozpoczynają się zwykle od odkrycia Oswalda Avery'ego, Colina MacLeoda i Maclyna McCarty'ego, którzy to udowodnili, że DNA jest materiałem dziedzicznym, odpowiedzialnym za transformację bakterii [1]. Jednakże historia DNA rozpoczęła się już w 1869 roku od odkrycia nukleiny przez Friedricha Mieschera, a nawet wcześniej, w 1847 roku, gdy Justus von Liebig wykrył pierwszy nukleozyd purynowy – inozynę [ryc. 1]. Potrzeba było jednak aż 84 lat, aby poznać strukturę przestrzenną kwasu deoksyrybonukleinowego oraz kolejne 50 lat, na poznanie sekwencji DNA w genomie.

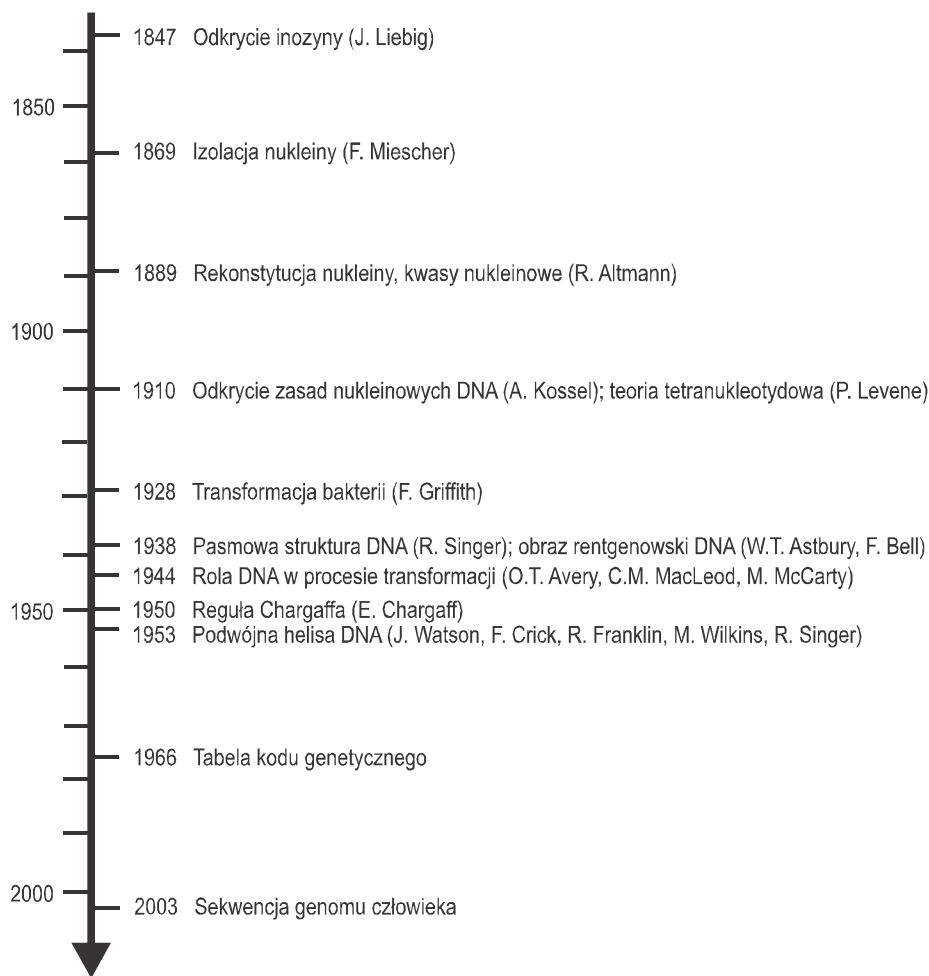
Ernst Felix Immanuel Hoppe-Seyler, pionier chemii fizjologicznej, jako jeden z pierwszych badaczy skupił swoją uwagę na badaniach składu chemicznego komórek. Wraz ze współpracownikami izolował pojedyncze składniki tworzące komórki, podczas gdy inni dyskutowali samo pojęcie „komórki”. Jest on autorem przełomowych badań nad właściwościami białek, głównie hemoglobiny. Hoppe-Seyler wprowadził termin „proteid”, którego odpowiednikiem jest dzisiejsze pojęcie „proteiny”. Pracował również nad

---

1) Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań, 2) Centrum NanoBioMedyczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza, Poznań;

Korespondencja: prof. dr hab. Jan Barciszewski (jan.barciszewski@ibch.poznan.pl)

wyjaśnieniem procesów fermentacji i utleniania oraz metabolizmem lipidów. Jego studentem był Friedrich Miescher, który za namową swojego nauczyciela obrał kierunek i obiekt badań, które doprowadziły go do odkrycia DNA.



Ryc. 1. Kamienie milowe w drodze do poznania DNA

Mianowicie, jesienią 1868 roku, Friedrich Miescher, wówczas praktykujący 24-letni lekarz zmienił obiekt swoich badań, tj. zrezygnował z prób mozolnej izolacji limfocytów z węzłów chłonnych, na rzecz leukocytów, obficie występujące w ropie na bandażach, do których miał nieograniczony dostęp w pobliskim szpitalu [1]. Istotnym wyzwaniem było wówczas pozyskanie komórek z bandażu bez uszkodzenia materiału badawczego [2]. Po licznych próbach wykorzystał do tego celu roztwór siarczanu sodu. Badając skład chemiczny komórek, zauważył, że pepsyna, enzym odkryty przez Theodora

Schwanna, katalizujący hydrolizę białek, nie powoduje rozpadu materiału znajdującego się w jądrach komórkowych [3]. Po oddzieleniu komórek przez filtrację, stosując alkaliczną ekstrakcję, a następnie zakwaszenie izolował z nich jądra komórkowe. Otrzymał wówczas osad o niespotykanych dotąd właściwościach, odmiennych od tych typowych dla białek [2]. Pisał o tym w listach do swojego ojca: „W moich eksperymentach z cieczami o niskiej zasadowości, osady powstałe w roztworach po neutralizacji, których nie można było rozpuścić w wodzie, kwasie octowym, bardzo rozcieńczonym kwasie solnym lub roztworem soli, a zatem nie należą do żadnego znanego typu białka” [4]. Zauważył, że ma do czynienia z podmiotem *sui generis* (*jedynym w swoim rodzaju*) nieporównywalnym z jakąkolwiek inną znaną grupą związków [5]. Wykazał kwasowy charakter tej substancji, oraz określił jej skład elementarny. Stwierdził w niej obecność wodoru, węgla, tlenu i azotu (ale nie siarki), co jednoznacznie wskazywało, że badana substancja nie była białkiem [1]. Ze względu na występowanie tego materiału w jądrze komórkowym, nazwał nową substancję „nukleina”, o czym poinformował ojca w liście w 1869 roku: „Pracuję jeszcze nad składem ilościowym materiału jądrowego. Zawiera on dużo fosforu, który nie jest składnikiem lecytyny” [6]. Dziś wiemy, że tajemniczą, wyizolowaną przez Mieschera cząsteczką był kwas deoksyrybonukleinowy. Obserwacje Mieschera opisane w 1869 roku, ujrzały światło dzienne dopiero w 1871 roku ze względu na chęć ich potwierdzenia przez profesora Felix Hoppe-Seylera przed opublikowaniem [3].

Chociaż nukleina pozostała głównym obiektem badań Mieschera do końca swego życia, zajmował się fizjologią rozmnażania. Pisał: „Jeśli ktoś (...) chce założyć, że pojedyncza substancja (...) jest specyficzną przyczyną zapłodnienia, to niewątpliwie należy przede wszystkim brać pod uwagę nukleinę”. Uważał, że jądra powinny być definiowane ze względu na obecność nukleiny, nie zaś morfologię. Przewidywał znaczącą rolę fizjologiczną nukleiny. Przypuszczał, że analiza stosunku ilościowego nukleiny do białek w komórkach może być pomocna w badaniu procesów patologicznych, jak nowotwory, w przebiegu których nastąpić może wzrost zawartości „substancji jądrowych” [1]. Nikt, nawet sam Friedrich Miescher nie do końca zdawał sobie sprawę z wielkości i znaczenia odkrycia jakiego dokonał.

Krótko po odkryciu nukleiny, jeszcze w 1869 roku, Friedrich Miescher przeniósł się do Instytutu Fizjologii na Uniwersytecie w Lipsku w Niemczech. Tutaj poznał młodego Richarda Altmanna. Rola Friedricha Mieschera zarówno w rozwoju nauki o DNA, jak i ukształtowaniu drogi naukowej Richarda Altmanna jest nieoceniona. W roku 1889 Altmann rozdzielił bowiem nukleinę na część białkową: protaminę i histony oraz kwasową, którą nazwał kwasem nukleinowym [3]. W 1871 roku Miescher napisał: „Tak daleko doszedłem w oparciu o materiał będący do mojej dyspozycji (...). Uważam jednak, że podane wyniki, choćby fragmentaryczne, są na tyle znaczące, że zachęcają innych, w szczególności chemików, do dalszego badania sprawy. Znajomość zależności

między substancjami jądrowymi, białkami i ich produktami konwersji stopniowo pomoże podnieść zasłonę, która wciąż całkowicie ukrywa wewnętrzne procesy wzrostu komórek” [5]. Te inspiracje stały się przyczynkiem do nieporozumień między naukowcami po 1889 roku. Dokonanie Altmanna nie było tylko powieleniem, a przełomową kontynuacją badań Mieschera, jednak szwajcarskiemu naukowcowi nie podobała się zmiana w nomenklaturze wprowadzona przez Altmanna. W marcu 1891 roku napisał list do Wilhelma Hisa, ubolewając, że kwas nukleinowy Altmanna był w rzeczywistości nukleina, oraz przekonując, że właśnie jemu udało się uzyskać najczystsze próbki nukleiny. Stosowane metody badań były jednak bardzo proste i dlatego trudno było Miescherowi uzyskać DNA wolne od białek, a jego badania nie zawsze były powtarzalne. W obliczu rosnącego zainteresowania nukleina i coraz liczniejszych publikacji rosła depresja Mieschera. W tym samym czasie Albert Kossel, drugi współpracownik Mieschera zidentyfikował podstawowe składniki kwasów nukleinowych [2]. W wyizolowanym w 1889 roku przez Richarda Altmanna, pozbawionym białka kwasie rybonukleinowym, A. Kossel wykrył kwas fosforowy i węglowodany w tej makrocząsteczce. Współpracując z Felixem Hoppe-Seylerem wyizolował i opisał obecne w kwasach nukleinowych: adeninę, cytozynę, guaninę, tyminę i uracyl. Z biegiem lat stało się jasne, że opisane zasady nukleinowe tworzą nukleotydy i są kluczem do zrozumienia budowy i funkcjonowania DNA i RNA, materiału genetycznego znajdującego się we wszystkich żywych komórkach [7]. W 1910 roku A. Kossel otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii.

Richard Altmann interesował się nie tylko nukleina Mieschera ale również kwasami nukleinowymi z innych źródeł. Wyodrębnił RNA z drożdży i zarodków pszenicy. Wykorzystał to w 1909 roku Phoebus Levene, amerykański biochemik rosyjskiego pochodzenia, wykazując w nich obecność adeniny, guaniny, cytozyny i uracylu, a także kwasu fosforowego oraz rybozy [8]. Chociaż przez większość swojego życia badał strukturę i funkcję kwasów nukleinowych, prowadził on również badania chemicznej struktury cukrów. Scharakteryzował RNA oraz w 1929 roku znalazł deoksyrybozę w DNA [9]. Opisał podstawową jednostkę kwasów nukleinowych, nukleotyd i postulował, że cząsteczka DNA składa się z ciągu takich „cegiełek” połączonych za pomocą grup fosforanowych, tworząc w ten sposób „szkielet” cząsteczki [9]. Wnosił, że łańcuch DNA jest krótki, złożony z powtarzających się w tej samej kolejności elementów.

W styczniu 1928 roku Frederick Griffith wykazał, że niepatogeny szczep bakterii *Streptococcus pneumoniae* może nabyć infekcyjność od innego szczepu, co leży u podstaw zasady transformacji DNA [10]. W obliczu powszechnej wiedzy, że wysoka temperatura powoduje inaktywację bakterii, zaobserwowane wyniki były zadziwiające. Zainfekowanie myszy szczepem S (patogennym) prowadziło do wystąpienia zapalenia płuc i śmierci, podanie zaś gryzoniowi szczepu R (niepatogennego) nie wywoływało

objawów chorobowych. Po podaniu myszom mieszaniny szczepu R i inaktywowanego termicznie szczepu S nastąpiła śmierć gryzoni. Griffith postulował istnienie „czynnika transformującego”, pochodzącego z nieaktywnych bakterii S, który przekazany bakteriom szczepu R, czyni je chorobotwórczymi. Związek transformacji z DNA potwierdził Oswald Avery w 1944 roku wykazując, że „czynnikiem transformującym” Griffitha był DNA. Pokazał, że ekstrakt inaktywowanych termicznie bakterii szczepu S zawierał niemal czysty DNA oraz że jego właściwości jako „czynnika transformującego” zanikały po zastosowaniu DNazy [8]. Odkrycie to spowodowało ogromne przyspieszenie tempa „pociągu” o nazwie DNA, który ruszył w 1869 roku z Bazylei.

Pierwsze doniesienia na temat budowy przestrzennej kwasów nukleinowych zostały opublikowane w 1938 roku przez Williama Thomasa Astbury’ego, a następnie, 8 lat później, przedstawione w Cambridge na konferencji dotyczącej kwasów nukleinowych. W rzeczywistości pierwsze zdjęcia rentgenowskie DNA wykonała w 1936 roku doktorantka Astbury’ego, Florence Bell [8]. Bazując na rozważaniach teoretycznych i biorąc pod uwagę dużą gęstość oraz wymiary atomowe kwasów nukleinowych, wnioskowali oni, że odległości między kolejnymi nukleotydami muszą być niezwykle małe. DNA pozyskany z grasicy miał gęstość 1,63 g/cm, a przeciętny ciężar cząsteczkowy nukleotydu wynosi około 330, zaś przeciętna powierzchnia około  $13,5 \times 8 \text{ \AA}$ . Astbury stwierdził, że cząsteczki deoksyrybonukleinianu sodu i innych polinukleotydów tworzą sztywne stosy ściśle nakładających się na siebie nukleotydów. Późniejsze zdjęcia rentgenograficzne potwierdziły wyniki Astbury’ego. Wskazał on na wspólne cechy budowy łańcucha kwasów nukleinowych i białek, jak choćby taka sama odległość nukleotydów w łańcuchu polinukleotydowym oraz aminokwasów w łańcuchu proteinowym (3,4 Å). Co za tym idzie, gdy kwas nukleinowy i białko łączą się ze sobą, grupy takie jak fosforanowe w przypadku nukleotydów oraz zasadowe w przypadku aminokwasów mogą ze sobą oddziaływać bez naruszenia głównego łańcucha [11].

Kolejnym zapomnianym, kluczowym badaczem DNA, wartym przypomnienia jest Rudolf Signer z Berna. W 1938 roku opublikował w *Nature* artykuł opisujący pozyskany z grasicy cielej kwas nukleinowy jako długą, nitkowatą cząsteczkę o masie cząsteczkowej od 500 000 do 1 000 000, w której pierścienie podstawowe leżą w płaszczyznach prostopadłych do osi cząsteczki. Na początku maja 1950 roku przybył z wykładem do Towarzystwa Faradaya w Londynie, aby poinformować o swoim sukcesie w izolacji kwasów nukleinowych. Zaoferował także (nie oczekując zapłaty) próbki DNA osobom zainteresowanym badaniami DNA. Jednym z nich był Maurice Wilkins. To właśnie DNA Signera umożliwiło Rosalind Franklin otrzymanie obrazów włókien rentgenowskich, które okazały się decydujące na drodze do odkrycia struktury podwójnej helisy DNA przez Jamesa Watsona i Francis Cricka w roku 1953. Nie bez znaczenia była wysoka czystość i jakość podarowanego DNA oraz bezprecedensowa oferta Signera. Zdziwiał

jący jest fakt, że R. Signer i jego wkład w badania nad DNA zostały zapomniane nawet w Szwajcarii [12].

Pod koniec lat 40. Erwin Chargaff porównał próbki DNA różnych komórek i zauważył, że ilość adeniny jest niemal równa ilości tyminy, zaś ilość guaniny równa ilości cytozyny:  $A = T$  i  $G = C$ . To odkrycie stanowi regułę Chargaffa [10]. Mówi ona, że proporcje A/C, A/G, T/C i T/G mogą odbiegać od jedności [2]. Co ciekawe, przyjęł również, że skład DNA jest specyficzny dla osobników tego samego gatunku i jednakowy we wszystkich tkankach organizmu, lecz odmienny między gatunkami [9]. W ten sposób dowiedziono, że hipoteza Levene'a była błędna [2].

Kolejnymi wielkimi badaczami, którzy zapisali się na kartach historii DNA, są James Watson i Francis Crick. Całe swoje życie, począwszy od 1951 roku poświęcili oni badaniom struktury DNA. W 1953 roku skonstruowali pierwszy model struktury przestrzennej podwójnej helisy DNA. Bez wątpienia, fundamentalne znaczenie w pracach nad nim miały otrzymane wcześniej zdjęcia rentgenowskie DNA Franklin i Wilkinsa. J. Watson i F. Crick ogłosili swój model 28 lutego 1953 roku. Przedstawili DNA jako podwójną helisę złożoną ze szczebli stanowiących nukleotydy łączące obie nici. Zaobserwowali oni, w zgodzie z zasadą Chargaffa, że między parami zasad A-T, oraz C-G mogą powstać wiązania wodorowe [10]. Dziewięć lat później, w 1962 roku Francis Crick, James Watson i Maurice Wilkins otrzymali Nagrodę Nobla za odkrycie molekularnej struktury kwasów nukleinowych i określenie jej znaczenia dla przekazywania informacji w organizmach żywych [13]. „Wyobrażamy sobie, że przed duplikacją wiązania wodorowe są rozerwane, a dwa łańcuchy rozwijają się i oddzielają. Każdy łańcuch działa wtedy jak szablon dla formowania się na nowym łańcuchu towarzyszącym, tak, że ostatecznie będziemy mieli dwie pary łańcuchów, gdzie mieliśmy tylko jeden przed [...]. Co więcej, sekwencja par zasad zostanie zduplikowana” [14]. Dowolna kolejność zasad w jednym łańcuchu determinuje w sposób automatyczny kolejność w drugim łańcuchu [11]. Po odkryciu z 1953 roku Watson i Crick przedstawili hipotezę, że „dokładna sekwencja zasad jest kodem, który przenosi informację genetyczną” [8]. Dzięki poznaniu struktury DNA uzyskaliśmy odpowiedź na pytanie, w jaki sposób DNA może funkcjonować jako cząsteczka dziedziczności, natomiast parowanie zasad przybliżyło mechanizm powstawania mutacji DNA w wyniku przypadkowych błędów w replikacji [15].

Największym przełomem w historii badań DNA było opublikowanie sekwencji ludzkiego genomu w 2003 roku. Był to jeden z największych projektów badawczych przełomu wieków oraz niewyobrażalne osiągnięcie dla środowiska naukowego [1].

### 3. Richard Altmann z Hawy

Richard Altmann urodził się 12 marca 1852 w Hawie. Studiował w Greifswaldzie, Królewcu, Marburgu i Giessen. W Giessen ukończył studia medyczne, w 1877 roku uzyskując tytuł doktora. W 1879 roku otrzymał etat asystenta w Instytucie Anatomii

w Lipsku [ryc. 2]. Był jedną z wybitnych postaci XIX-wiecznego Lipska. Zasłużył się dla patologii, histologii oraz genetyki [16].

<b>1852</b>	Urodzony w Iławie (12 marca), Studia medyczne w Greifswaldzie, Królewcu, Marburgu i Giessen,
<b>1877</b>	Tytuł doktora medycyny (Giessen),
<b>1880</b>	Urząd prosektora (Lipsk),
<b>1882</b>	Habilitacja z dziedziny anatomii i histologii (1 lipca),
<b>1886</b>	Metoda izolacji kwasów rybonukleinowych,
<b>1887</b>	Tytuł profesora anatomii i histologii (20 stycznia),
<b>1889</b>	Rekonstrukcja nukleiny, izolacja i definicja „kwasu nukleinowego”,
<b>1890</b>	Bioblasty,
<b>1893</b>	Członek Royal Saxon Society of Sciences, Leipzig,
<b>1900</b>	Śmierć w szpitalu w Wermsdorfie w Hubertsbutgu, dawnym zamku Polskich królów Augusta II Mocnego i Augusta III Sasa (8 grudnia).

Ryc. 2. Droga życiowa Richarda Altmanna

W 1880 roku objął urząd prosektora. W tym samym roku opisał teorię generowania obrazu. Scharakteryzował procesy refrakcji i dyfrakcji promieni świetlnych na soczewkach, uwzględniając w opisie anatomie i fizjologię oka. Jedną z jego wiekopomnych zasług jest rozwinięcie nowych, rewolucyjnych technik barwienia i utrwalania tkanek oraz komórek. Wartym wspomnienia jest płyn utrwalający, znany płynem Altmanna, którego skład stanowił kwas osmowy i dwuchromian potasu.

W 1882 roku, mając 30 lat, uzyskał habilitację z anatomii i histologii oraz został wykładowcą histologii, cytologii, embriologii i anatomii. W pracach badawczych wykazał się niebywałym zaangażowaniem i uporem. Jego wkład w badania histologiczne był powszechnie ceniony. Dorobek naukowy młodego uczonego był imponujący, co podkreśliła Rada Wydziału Uniwersytetu w Lipsku w liście do Ministerstwa Kultury i Nauki, w którym obwołała go geniuszem. W 1886 roku Altmann opracował metodę izolacji kwasów nukleinowych z drożdży [ryc. 3], która z powodzeniem była wykorzystywana przez kolejne dziesięciolecia [17, 18]. W 1887 roku, w wieku zaledwie 35 lat! został mianowany profesorem anatomii.

Przeprowadzony przez Richarda Altmanna w 1889 roku rozdział nukleiny na część białkową (protamina i histony) oraz kwas nukleinowy, któremu tę nazwę nadał ze względu na kwasowy charakter substancji, był krokiem milowym dla rozwoju nauki o DNA. Altmann wierzył, że możliwa jest rekonstrukcja nukleiny z obu tych składników oraz że kwasy nukleinowe znajdują się również w tkankach roślin [3, 8]. Wykazał brak różnic w cechach kwasów nukleinowych pozyskanych z różnych źródeł. Wyizolował bowiem czysty, pozbawiony białka kwas nukleinowy nie tylko z drożdży, lecz także z grasicy, z żółtka jaja, plemników łososia oraz zarodników pszenicy [19]. Wprowadził obowią-

zujące przez kilkadziesiąt lat nazwy dla dwóch typów związków – kwas grasicowy i kwas drożdżowy [7], które jak w kolejnych latach udowodniono, różnią się wchodzącymi w ich skład zasadami nukleinowymi, tymina w kwasie grasicowym i uracyl w drożdżowym.

<b>Izolacja kwasów rybonukleinowych z drożdży</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 l drożdży</li> <li>- 6 l H<sub>2</sub>O</li> <li>- 200 g NaOH w 500 ml H<sub>2</sub>O</li> <li>- energiczne mieszanie, 5 min.</li> <li>- NaOH neutralizowany za pomocą stężonego HCl (reakcja lekko alkaliczna)</li> <li>- na końcu kwas octowy</li> <li>- 24 godziny inkubacji</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- supernatant z HCl (wystarczający do zneutralizowania octanu sodu, nadmiar 3-5 promili)</li> <li>- strącanie EtOH, 3-5% HCl, 2 dni</li> <li>- filtracja, mycie, suszenie</li> </ul>

Ryc. 3. Skrócony protokół izolacji kwasów nukleinowych metodą Richarda Altmanna według oryginalnego opisu [17, 18]

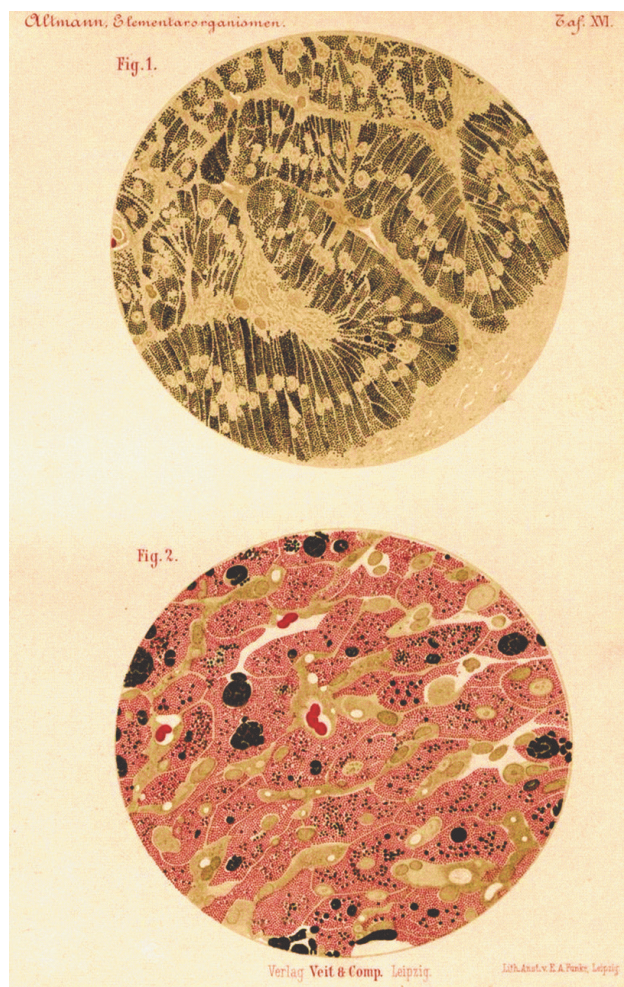
Dzisiaj używamy już nomenklatury: kwas rybonukleinowy i kwas dezoksyrybonukleinowy. Warto zwrócić uwagę, że w tych współczesnych pojęciach mieści się nazwa nadana właśnie przez Richarda Altmanna: „kwas nukleinowy”.

#### 4. Przełom w cytologii, którego dokonał pewien mieszkaniec Ławy

Richard Altmann zapisał się również na kartach historii pierwszych badań dotyczących mitochondriów. W 1890 roku, jako pierwszy z wykorzystaniem opracowanych przez siebie technik barwienia komórek zaobserwował organelle, które później okazały się mitochondriami. Uznał, że są one niezbędne dla egzystencji komórki. Wysnuł hipotezę, że są one (a nie jak wcześniej twierdzono protoplasty) podstawową jednostką życia komórki. Swoje odkrycie opisał w książce *Die elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den zellen*, a obserwowane przez siebie struktury nazwał bioblastami [ryc. 4]. Swoją teorię ziarnistości zoptymalizował tak, by była ona zgodna z teorią komórkową i myślą Rudolfa Virchowa *omnis cellula e cellula* (każda komórka z komórki), przeistaczając ją do kształtu *omne granulum e granulo* (każda ziarnistość z ziarnistości). Przypisał bioblastom rolę w procesach metabolicznych, w szczególności metabolizmie i syntezie białek, tłuszczów oraz sekrecji, i jako miejsce rezydowania genów [20]. Siły życiowe bioblastów porównywał do tych cechujących niezależne mikroorganizmy, ponieważ charakterystycznym dla obu, jak sam pisał, jest to, iż: „reprezentują elementarny organizm, który znajduje się wszędzie tam, gdzie siły życiowe stają się aktywne,



będziemy je nazywać wspólnym terminem bioblasty, wydaje się, że z bioblastem znaleziono morfologiczną jednostkę żywej materii" [21]. Wielu badaczy podeszło do tych odkryć sceptycznie, nie ufając chociażby doborowi barwników [20].



Ryc. 4. Obraz mitochondriów uzyskany przez Richarda Altmanna w 1890 roku [17]

Nowe światło na teorię Altmanna rzuciło odejście od płynnej formy substancji życiowej, jaką postulował Walther Flemming w teorii plasmy, do stałej, którą opisywał Richard Altmann [22]. To jednak nie wystarczyło, by powstrzymać obiekcje krytyków. Wiarygodność Richarda Altmanna potwierdził w swoich badaniach Carl Benda (1898, 1899), nadający strukturom nazwę mitochondria (od greckich słów: *nici* i *granule*), dowodząc, że można je zaobserwować zarówno w żywych, jak i utrwalonych komórkach. Pierwsze doniesienia o funkcji w procesie utleniania pochodziły od Leonora Michaelisa

(1899), który zauważył, że zieleni janusowa zmienia barwę w żywych komórkach [23]. Koncepcję tę rozwinął Benjamin Freemann Kingbury (1912) [21]. Powoływało się na nią wielu innych naukowców [5]. Altmann był również pionierem liofilizacji, która, choć bardzo pracochłonna, stanowiła niezależną podstawę do oceny struktur ujawnianych przez utrwalanie chemiczne.

Rola bioblastów opisana przez Altmanna została odrzucona przez współczesnych badaczy także dlatego, że kolidowała z rosnącym przekonaniem, że jądro stanowi jedyne źródło dziedzicznej determinacji kierującej powstawaniem organizmów [23]. Edmund Beecher Wilson wyraził tę koncepcję pod koniec XIX wieku, pisząc: „samo jądro wystarcza dla dziedziczenia konkretnych możliwości rozwoju” [24]. Porównanie do bakterii nie wydaje już się tak dalekie od prawdy, gdy spojrzymy z perspektywy dzisiejszej wiedzy. Teoria endosymbiozy, która jest obecnie powszechnie akceptowana, wskazuje na bakteryjne pochodzenie plastydów i mitochondriów. Dziś wiadomo, że rybosomy znajdujące się w mitochondriach są tożsame z bakteryjnymi. Również mitochondrialny DNA jest kolisty. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż mitochondria podlegają niezależnym od jądra podziałom. Spoglądając na dziedziczenie genów znajdujących się w mitochondriach w linii matczynej, możemy także w pewien sposób uznać pogląd Richarda Altmanna na temat roli mitochondriów jako miejsca rezydowania genów.

Wiele wątpliwości wynikało z tego, że specyfika używanych barwników nie pozwalała na jednoczesne obserwowanie jądra komórkowego i mitochondriów. Barwniki odpowiednie dla jednej struktury, niszczyły drugą. Trudne, a nawet niejednokrotnie niemożliwe było odróżnienie faktycznego stanu struktur komórkowych od artefaktów wywołanych przez stosowane barwniki. Droga do rozwoju badań w tej dziedzinie była więc bardzo długa i mozolna. Dodatkowo za sprawą ogromnego sceptycyzmu i krytycyzmu środowiska naukowego w stosunku do wszystkiego, co nie zgadzało się z przyjętymi dogmatami. Tego rodzaju fala niezrozumienia i krytyki spadła w ostatnim dziesięcioleciu XIX wieku na Richarda Altmanna [25]. Tuż przed urlopem zdrowotnym w 1894 roku niemal nie opuszczał swego gabinetu i został obwołany „duchem” [26].

Warto pamiętać, że to właśnie Richard Altmann jako pierwszy stworzył kompletny i dokładny opis oraz ilustrację mitochondriów, które do dziś urzekają współczesnych naukowców [27]. W 1890 roku jako pierwszy uznał również wszechobecne występowanie tych struktur [28].

Altmann od 1894 roku przebywał na urlopie z powodu choroby nerwowej. Zmarł w Hubertzburgu w Wermsdorfie 8 grudnia 1900 roku [16].

## Podsumowanie

Biologia molekularna przeżywa obecnie swój złoty wiek. Stanowi ona główną płaszczyznę rozwoju nauk przyrodniczych i medycznych. Nie wiadomo, jak daleko

zaprowadzi nas ta droga, lecz bez wątpienia będzie to jedna z najbardziej owocnych i fascynujących wędrówek ludzkości. Chcemy w tym miejscu przypomnieć protoplastów wiedzy o DNA, szczególnie takich, jak Richard Altmann, niemal całkowicie zapomnianych przez świat nauki. Bez wątpienia bowiem jedno sporadycznie wymieniane zdanie: „odkrył kwasowe właściwości nukleiny i nadał jej nazwę «kwas nukleinowy»” nie oddaje zasług tego naukowca.

Czytając o historii „podwójnej helisy” nietrudno zauważyć, jak łączą się drogi naukowców, szczególnie w pierwszym półwieczu. Justin von Liebig, Friedrich Miescher, Richard Altmann, Albert Kossel i Phoebus Levene tworzyli pewnego rodzaju zamknięty świat skupiony na rozwikłaniu zagadki, jaką była cząsteczka DNA. Wzajemnie inspirowali się i motywowali, by odkrywać kolejne karty wiedzy. Bez wątpienia historia kwasów nukleinowych jest piękną, i co ważne, wciąż niezakończoną podróżą.

## Bibliografia

- [1] Dahm R., *Friedrich Miescher and the discovery of DNA*, Developmental biology, 2005, 278.2: 274–288.
- [2] Dahm R., *Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research*, Human Genetics, 2008, 122(6), 565–581.
- [3] Soifer V.N., *Historia genetyki molekularnej*, Wydawnictwo „Nauka”, Moskwa, 1970 [tłum. z jęz. rosyjskiego].
- [4] Miescher F., Letter I; to Wilhelm His; Tübingen, February 26th, 1869. *Die Histochemischen und Physiologischen Arbeiten von Friedrich Miescher – Aus dem sissenschaft – lichen Briefwechsel von F. Miescher*, 1869, 1: 33–8.
- [5] Miescher-Rüsch, F., *Über die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen*, 1871.
- [6] Cohen D., *Biological role of the nucleic acids*, Arnold Ltd., London, 1965, s. 6.
- [7] Skarżyński B., *Dzieje zagadnienia kwasów nukleinowych*, Potępy Biochemii, 1956, t. II, z. I.
- [8] Cobb, M., *A Speculative History of DNA: What if Oswald Avery had died in 1934?*, PLoS biology, 2016, 14.12: e2001197.
- [9] Davidson J.N., *Biochemia kwasów nukleinowych*. Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, 1977.
- [10] Barciszewski J., Szymański M., Malesa A., Olszewska D., Markiewicz W.T., Barciszewski J., *Początki molekularnych nauk o życiu – Kontekst Polski*, Postępy Biochemii, 2018.
- [11] Leyko W., Filipowicz B., *Przestrzenna budowa kwasów nukleinowych*, Potępy Biochemii, 1956, t. II, z. I.
- [12] Meili M., *Signer’s Gift – Rudolf Signer and DNA*, CHIMIA International Journal for Chemistry, 2003, 57.11: 735–740.
- [13] Gabryelska M.M., Barciszewski J., *Świat podwójnej helisy – „Nie uszło naszej uwadze”*, Postępy Biochemii, 2013.
- [14] Watson J., Crick F., *Molecular structure of nucleic acids*, Nature, 1953, nr 151, s. 737–738.
- [15] Gerstein M.B., i inni., *What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition*, Genome Research, 2007, 17(6), 669–681.
- [16] Feja C., Löffler S., Korge M., *Vergessene Anatomen: Richard Altmann*, Ärzteblatt Sachsen, 2016, (1): 40–41.

- [17] Allen F.W., *Ribonucleoproteins and rybonucleic acids. Preparation and composition*, Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1962.
- [18] Filipowicz B., *Budowa kwasów nukleinowych*, Potępy Biochemii, 1956, t. II, z. I.
- [19] Altmann R., *Archiv für Anatomie und Physiologie*, Physiologie, 1889, s. 524.
- [20] William B., *Discovering Cell Mechanisms: The Creation of Modern Cell Biology*, New York: Cambridge University Press, 2009.
- [21] Altmann R., *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen*, Leipzig, 1890.
- [22] Nordenskjöld A.E., *The History of Biology*, American Reprint Service, 1988.
- [23] Martin W.F. Müller M., *Origin of Mitochondria and Hydrogenosomes*, Spinger-Verlag Berlin Heidelberg, 2007, s. 57–59.
- [24] Wilson E.B., *The cell in development and inheritance*, Macmillan, New York, 1896.
- [25] O'Rourke B., *From bioblasts to mitochondria: ever expanding roles of mitochondria in cell physiology*, *Frontiers in Physiology*, 2010, 1:7.
- [26] Cowdry E.V., *Historical background of research on mitochondria*, *J. Histochem. Cytochem.*, 1953, 1, 183–187.
- [27] Wayne R.O., *Plant Cell Biology: From Astronomy to Zoology*, Academic Press, 2019, s. 271–294.
- [28] Ernster L., Schatz G., *Mitochondria: a historical review*, *J. Cell Biol.*, 1981, 91(3), s. 227–255.

### **Sesquicentennial of the discovery of DNA. Forgotten Professor Richard Altmann from Iława**

This year we are celebrating 150 anniversary of the discovery of DNA by Friedrich Miescher. His finding initiated a series of discoveries that allowed to depicts life's most famous molecule with novel features with considerable biological interest. In this article we recall the biggest mile stones of 150-year history of DNA and present the context and meaning of several key observations that have brought us closer to understanding DNA. 150 years ago, people had no idea that DNA existed, and they certainly hadn't heard of DNA structure and sequencing. We now know that DNA is a dynamic, tortuous coil, constantly shuffling and unwinding. Today DNA is all around us, in a physical sense and in a cultural sense. It is really part of our culture. We will discuss also the little known facts, often overlooked in similar discussions. We will focus particularly on Professor Richard Altmann's from Iława, whose contribution to knowledge about nucleic acids is significant, although not well recognized so far.

**Key words:** Richard Altmann, DNA, nucleic acids, mitochondria