

**М.А. Грачев**

**ШЕФ**

Книга, для которой я пишу эти воспоминания, посвящена Николаю Константиновичу Кочеткову – Шефу. Опыт работы его Лаборатории поучителен. Шеф был одним из самых цитируемых ученых России (более 21 тысяч ссылок) и создателем огромной школы – центра притяжения сотен специалистов по химии природных соединений. По-видимому, после открытия двойной спирали ДНК в 1953 году руководство Академии наук ясно осознало и огромную важность «новой биологии», и наше значительное отставание на этом фронте. Поэтому вопреки лысенковщине в те годы было создано сразу два академических института – Институт химии природных соединений (ныне Институт биоорганической химии) и Институт радиационной и физико-химической биологии (ныне Институт молекулярной биологии). Заместителем директора ИХПС и заведующим Лабораторией химии углеводов и нуклеотидов стал Н.К. Кочетков.



Лаборатория была огромной. Ее группами руководили пришедшие из Института фармакологии «кочетковские мальчики», а основной костяк составляли «мужики» – аспиранты-химики, старлабы и мэнээсы, воспитанные химическим факультетом МГУ. Многие из них потом стали крупными учеными, одними из лучших специалистов в мире в своих областях. Шеф поставил их на рельсы. А тогда ни сам Шеф, ни его подчиненные не имели опыта работы с тем широким спектром природных соединений, который им предстояло

синтезировать. Не владели они и важными методами изучения строения этих соединений, таких как хроматография, ЯМР и многие другие. Всем приходилось читать научную литературу и изучать новые методы. Главное же то, что молодые люди имели право на свободный научный поиск в рамках данной им широкой темы, на работу (иногда очень опасную и вредную) от зари до зари, на свободные контакты со всеми коллегами. Я считаю себя представителем школы Н.К. Кочеткова, хотя работал в возглавляемых им коллективах лишь с 1959 по 1965 год. Главный урок Шефа для меня – надо искать талантливую молодежь, ставить перед ней трудные, новые для мировой науки задачи, подчас кажущиеся неразрешимыми, и доверять ей.

Я пришел на кафедру к Шефу на третьем курсе химфака МГУ. Там в то время продолжалась работа по начатой им ранее теме –  $\beta$ -хлорвинилкетонам. Руководил нами Эдуард Нифантьев. Я приходил на кафедру вечером и помогал своим однокурсникам Леону Бакиновскому и Сергею Кара-Мурзе – делал перегонку растворителей и полупродуктов. мне этот процесс нравился. Позднее мне доверили наработку для старших коллег метил- $\beta$ -хлорвинилкетона. Процесс заключался в том, чтобы в раствор хлористого ацетила в дихлорэтано при охлаждении пропускать ацетилен, одновременно порциями добавляя в смесь безводный хлористый алюминий. Органическая химия тогда имела множество тайн. Реакция не всегда проходила так, как надо. Существовало поверье, что в масштабе более 200 г провести синтез невозможно. (Для успеха неофициально рекомендовалось бросить в колбу с новой реакционной смесью кусочек корковой пробки, которой была заткнута колба в предыдущем опыте.)

К третьему курсу я уже был химиком-лаборантом с большим опытом (с 7 класса), поэтому, сделав разные специальные стеклянные приспособления, я довел масштаб

синтеза примерно до 0,5 кг. Еще позднее, взяв в качестве основы заимствованную из дома эмалированную кастрюлю, я сделал лабораторный реактор, в котором в одной загрузке можно было получить около 2 кг метил- $\beta$ -хлорвинилкетона. Этой теме и была посвящена моя первая научная публикация.

Теперь о доверии. Конечно, Шеф отвечал за безопасность головой. Однако он был смелым человеком – разрешал молодым работать на химфаке днем, вечером и даже ночью и в выходные дни. Насколько я помню, никакого старшего «надсмотрщика» над нами не было. Небольшие пожары возникали довольно часто, их гасили углекислотными огнетушителями. В моей работе опасности были такие. Хлористый алюминий бурно реагирует с водой, выделяя хлористый водород. Ацетилен – горючий и взрывоопасный газ. Метил- $\beta$ -хлорвинилкетон – кожно-нарывное вещество и сильнейший лакриматор (слезоточивое вещество) замедленного действия; один раз я по собственной глупости испытал это действие на себе, так что помню всю жизнь. Полное доверие заставляло крепко думать. Примерно так же, как у нас, обстояли дела и на других кафедрах. Случались и взрывы, и пожары, иной раз выгорали целиком одна-две комнаты. Но ни разу это не стало поводом для того, чтобы лишить молодых свободы – особой свободы заниматься химией. Видимо, люди были способны мобилизоваться и вели себя при ЧП правильно, ни одного случая с жертвами я не припомню.



Н.К. Кочетков

Но вот наступило время дипломной работы – осень 1960 года. Никаких хлорвинилкетонов, из университета надо было переезжать в ИХПС и заниматься химией нуклеотидов. Под руководством Шефа, руководителя группы химии нуклеотидов Э.И. Будовского и микрошефа аспиранта В.Н. Шибеева мне предстояло синтезировать новое вещество – 4-тиоуриндифосфатглюкозу. Синтез 6-стадийный: уридин–трибензоилуридин–трибензоил-4-тиоуриндифосфатглюкоза. Первые четыре стадии уже были описаны ранее. Однако не все так просто. Первая беда состояла в том, что исходного вещества – уридина – в Лаборатории не было. Предстояло взять дрожжевую РНК, гидролизовать ее щелочью, разделить смесь нуклеотидов с помощью ионообменной хроматографии и удалить фосфатный остаток уридиновой кислоты кипячением с солью цинка. Ну, и еще очистить полученный уридин. Вторая беда была в том, что хроматографию в МГУ нам не преподавали.

Ну, ничего. Будем получать уридиновую кислоту, благо сорбент (дауэкс-1) есть, имеется и американская статья с методикой. Масштаб, правда, не тот – там миллиграммы, а уридина нужно получить хотя бы грамм. Элюент – разбавленная соляная кислота – из 20-литровой бутылки подавался на колонку самотеком, 80 литров на одно разделение. Под колонкой – коллектор фракций с 250 пробирками по 20 мл. Мытье пробирок – особая

песня. В каждой пробирке надо спектрофотометром измерить оптическую плотность при нескольких длинах волн, собрать фракции 2'(3')-уридиловой кислоты и упарить. Потом прокипятить с цинком и полученный уридин почистить. Для этой цели подошла распределительная хроматография на целлюлозе, коллеги научили. Получилось 400 мг довольно грязного уридина, который я тут же извел на неудачный опыт бензоилирования и введения тиольной группы.

Простой расчет времени показал, что еще одну наработку уридина сделать я не успею. Закончить дипломную работу помогла чистая случайность. В Москве состоялся Конгресс по биохимии, на который пригласили много иностранцев. Одним из них оказался профессор Вальдо Кон из американского ядерного центра Окридж, автор той методики, с помощью которой я хроматографировал нуклеотиды. Меня Шеф попросил сопровождать Кона и его супругу. Одним из самых запоминающихся событий стала первомайская демонстрация, в хвосте которой прошла по Красной Площади группа иностранцев-биохимиков. Я рассказал Кону о своей беде с уридином. Он сказал: «В Москве в связи с Конгрессом проводится выставка. Найди там будку компании «Сигма» и спроси доктора Дана Бройда. Попроси у него уридин, и он пришлет его тебе бесплатно – такая у них форма благотворительности». Верилось с трудом, но я сходил на выставку и заполнил у доктора Бройда анкету с просьбой дать 5 г уридина. Дней через 10 в Институт пришла посылка с веществом – прекрасными белыми игольчатыми кристаллами. И документы из таможни, в их числе счет на 00 долларов 00 центов. Шеф устроил мне неопишуемый разнос – ведь это была недозволенная валютная операция!

Уридин был очень чистый, дальше все пошло, как по маслу. Мне удалось впервые получить химически чистый 4-тиоуридин, определить его температуру плавления, снять УФ-спектры при разных рН и измерить коэффициенты экстинкции. Позднее на эти константы было много ссылок, так как 4-тиоуридин был найден в составе некоторых тРНК. Удручали только малые выходы на всех стадиях – на защите пришлось демонстрировать только хроматографические и электрофоретические пятна да УФ-спектры 4-тио-УДФГ. Знал бы я тогда, что тиоуридин неустойчив на свету и быстро превращается в уридин! Но об этом стало известно много позднее. Защита на химфаке прошла очень хорошо. Меня распределили в ИХПС старшим лаборантом, то есть взяли в штат. Это было классно.

Потом целый год я доводил работу по 4-тио-УДФГ до публикаций. Их получилось четыре – краткое сообщение на английском, подробная статья на русском, раздел в обобщающей статье по аналогам УДФГ и описание синтеза в методической монографии.

Тут мне и предложили заняться новым делом – выделением из дрожжей суммарной транспортной РНК, а потом и чистой валиновой тРНК<sub>1</sub>. Это уже другая история, в результате которой в 1965 году я вместе с новой темой насовсем уехал из Москвы в Новосибирск. Лаборатория Шефа, «мужики», их пример на всю жизнь остались точкой отсчета ценностей в науке и жизни.