

УДК 576.31:547.963.32

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ НА ХИМИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ МОСКОВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

А. А. Богданов

(кафедра химии природных соединений)

На химическом факультете Московского университета усилиями Н. Д. Зелинского, М. М. Ботвинник, М. А. Прокофьева, З. А. Шабаровой и др. сложились научные школы, успешно работающие в области биоорганической химии и молекулярной биологии. Изучаются два основных класса биополимеров – белки и нуклеиновые кислоты, а также их природные комплексы. Разрабатываемые методы синтеза и структурного анализа этих ключевых для живой природы биомолекул позволяют глубоко проникать в механизмы их функционирования в клетке.

Биоорганическая химия – раздел химии, изучающий органические биомолекулы, т.е. органические соединения, присущие только живой природе. Молекулярная биология является разделом биологии, но возникла она благодаря проникновению в классическую биологию методов и идей современной физики и химии. Основная цель молекулярно-биологических исследований – описание на молекулярном уровне механизма таких фундаментальных биологических процессов, как наследственность, клеточный рост и его регуляция, клеточная дифференцировка, биологическая эволюция и т.д.

В настоящем кратком сообщении мы рассмотрим историю становления биоорганической химии и молекулярной биологии на химическом факультете МГУ, коротко остановимся на некоторых итогах исследований в этих направлениях, а также попробуем ответить на часто возникающий вопрос: почему химики занимаются (и должны заниматься) проблемами молекулярной биологии?

Считается, что биоорганическая химия оформилась как самостоятельная наука в начале 1960-х годов, когда основными объектами исследований в этой области стали четыре класса органических соединений, играющих ключевую роль в жизни клетки и организма, – белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и липиды [1]. Однако на химическом факультете МГУ интерес к белкам и нуклеиновым кислотам возник существенно раньше. Более того, исследования по химии белка и нуклеиновых кислот в нашей стране были начаты именно в стенах Московского университета, и именно здесь сложились первые научные школы, успешно работающие в этих важнейших областях естествознания и по сей день.

Еще в середине 1920-х годов по инициативе Н. Д. Зелинского в Московском университете были начаты систематические исследования по химии белка, главной задачей которых было выяснение общих принципов строения белковых молекул. В трудах по истории химии белка имя Н. Д. Зелинского обычно связывают только с ошибочной «дикетопиперазиновой» теорией строения белковых молекул [2]. Н. Д. Зелинский, как и многие другие крупные

химики и физики того времени (Д. Абдергальден, П. Каррер, М. Бергман, С. Краффт, Дж. Бернал и др. [3]), действительно был горячим сторонником представления о том, что белки построены из циклических структур, а не из линейных полипептидных цепей, как это утверждали Э. Фишер и его последователи. Теория Э. Фишера получила полное экспериментальное подтверждение лишь в конце 1940-х – начале 1950-х годов, когда Ф. Сэнгером была установлена химическая структура белка-гормона инсулина. Заслуга Н. Д. Зелинского, однако, состояла в том, что он создал первую в нашей стране лабораторию химии белка, в которой были выполнены важные работы по синтезу и структурному анализу аминокислот и пептидов. Сотрудники этой лаборатории владели прогрессивными для своего времени методами разделения и очистки белков и их компонентов; они во всеоружии встретили начало новой эры в химии белка.

Выдающаяся роль в развитии этих работ принадлежит М. М. Ботвинник, которая первой начала читать на химическом факультете курс лекций по химии белка, базирующийся на современных представлениях о его структуре. Ученики М. М. Ботвинник – С. М. Аваева и сотр. – впоследствии добились впечатляющих результатов в изучении структуры и механизма действия неорганических пирофосфатаз, ключевых ферментов фосфорного обмена в клетке.

Несколько позже (уже на кафедре химии природных соединений) В. М. Степановым было начато изучение протеолитических ферментов, которые интересны и важны не только для фундаментальной энзимологии, но и для современной биотехнологии, являясь одним из основных ее объектов. Группой В. М. Степанова были созданы эффективные методы очистки протеаз и ферментативного синтеза пептидов.

К концу 1940-х годов стала вырисовываться ведущая роль нуклеиновых кислот в генетических процессах. Именно в это время в лаборатории химии белка М. А. Прокофьев и З. А. Шабарова приступили к работам по синтезу компонентов нуклеиновых кислот и их производ-

ных, положив тем самым начало химии нуклеиновых кислот в нашей стране. В этой области научная школа Прокофьева – Шабаровой всегда занимала и занимает лидирующие позиции, и ее работы пользуются признанием во всем мире. Здесь были осуществлены первые синтезы нуклеозидов, нуклеотидов и олигонуклеотидов; сотрудники этой лаборатории (В. К. Потапов и др.) внесли большой вклад в дело создания первых отечественных автоматических синтезаторов нуклеиновых кислот. В конечном итоге была создана база для синтеза олигонуклеотидов, без которых невозможно сегодня ни одно сколько-нибудь серьезное исследование в области молекулярной биологии и медицинской диагностики. В настоящее время сотрудники лаборатории работают над синтезом и изучением строения разнообразных модифицированных олигонуклеотидов и коротких ДНК-дуплексов, которые используются для управления процессами передачи генетической информации в клетке [4].

С самого начала в центре внимания М. А. Прокофьева и сотр. оказались разнообразные аминокислотные и пептидные производные нуклеозидов и нуклеотидов. В этих работах моделировались практически все возможные варианты ковалентных связей между белками и нуклеиновыми кислотами. Такая направленность исследований объяснялась влиянием идей А. Н. Белозерского – создателя отечественной школы биохимии нуклеиновых кислот, который еще в середине 1930-х годов предположил существование в природе функционально важных ковалентных соединений нуклеиновых кислот с белками. Замечательно, что к концу 1950-х годов было найдено, что такие соединения, в частности аминокислотные и пептидные производные тРНК, действительно выполняют важную роль в биосинтезе белка в клетке. Впоследствии при активном участии сотрудников кафедры химии природных соединений (А. А. Богданов и сотр.) удалось установить, что образование ковалентных НК-белковых соединений – обязательный этап воспроизведения некоторых вирусных геномов (РНК вируса полиомиелита, например). Важно, что структурный анализ этих сложнейших соединений базировался на данных о свойствах ковалентных связей между нуклеотидами и пептидами, полученных при изучении синтетических моделей [5].

В 1965–1966 гг., когда создавалась кафедра химии природных соединений, М. А. Прокофьев пришел к твердому убеждению, что на новой кафедре наряду с традиционными исследованиями по биоорганической химии белка и нуклеиновых кислот необходимо развернуть работы по молекулярной биологии и постараться внести свою лепту в расшифровку химических механизмов процессов, протекающих в живой клетке. Так на химическом факультете впервые появилась биологическая дисциплина. Такое решение вполне соответствовало духу времени. «Чистые» химики достигли тогда первых значительных успехов в разрешении сложнейших проблем биологии. У всех на слуху были работы великого химика Г. Кораны и его школы по расшифровке генетического кода.

При выборе объекта исследования, следуя традициям, сложившимся еще в лаборатории химии белка, мы решили остановиться на системе, которая образуется и

функционирует за счет специфических нуклеиново-белковых взаимодействий. Кроме того, мы искали такой биологический объект, при работе с которым химические идеи и химические методы могли бы быть особенно плодотворными. Этим объектом оказались рибосомы, молекулярные машины, построенные из РНК и белка, синтезирующие в клетке полипептидные цепи белков.

Автору этой статьи и его сотрудникам посчастливилось работать в области рибосомологии долгие годы, начиная с того времени, когда о структуре рибосом и механизме их функционирования практически ничего не было известно.

В этом кратком сообщении вряд ли возможно дать даже беглый обзор того, что химикам удалось сделать в области изучения структурных основ биосинтеза белка. Поэтому для иллюстрации специфики работы химиков в области молекулярной биологии я рассмотрю здесь только один небольшой фрагмент этих многолетних исследований.

В состав рибосомы – чрезвычайно сложного макромолекулярного комплекса – наряду с двумя крупными молекулами РНК (их обозначают как 16S рРНК и 23S рРНК) входит сравнительно небольшая (длиной в 120 мономерных остатков) молекула 5S рРНК. На рибосомных РНК в рибосоме лежит основная структурная и функциональная нагрузка: они формируют, в частности, все активные центры рибосомы. Давно было известно, что некая функциональная нагрузка лежит и на 5S рРНК (удаление 5S рРНК из рибосом полностью их инактивирует). В чем состоит конкретная биологическая роль этого компонента рибосомы – долгое время не удавалось установить, несмотря на многочисленные попытки. Оказалось, однако, что ответить на этот, в сущности, биологический вопрос (вопрос о функции биомолекулы) можно с помощью химических подходов.

Группе сотрудников кафедры химии природных соединений под руководством О. А. Донцовой удалось ввести в заданные положения полинуклеотидной цепи 5S рРНК фотоактивируемые аналоги нуклеотидов. Особенно эффективными оказались аналоги уридина – 4-тиоуридин и производные уридина, несущие фторметилдизазириновые группы. При облучении УФ-светом в мягких условиях (что особенно важно при работе с биомолекулами) оба типа аналогов превращаются в соединения с чрезвычайно высокой реакционной способностью, образующие ковалентные соединения (ковалентно сшиваются) с соседними функциональными группами других рРНК или белков. Была разработана оригинальная схема анализа, позволяющая среди нескольких тысяч нуклеотидных остатков рРНК обнаружить единственный, участвующий в ковалентном сшивании, а также идентифицировать участвующие в образовании ковалентных соединений белки, что позволило с высоким разрешением определить положение молекулы 5S рРНК относительно других компонентов рибосомы. Результат оказался неожиданным и очень интересным.

Как уже отмечалось, рибосома содержит несколько функциональных центров, т.е. несколько сравнительно небольших областей, непосредственно отвечающих за осуществление той или иной стадии синтеза полипептидной

цепи белка. Эти центры разобщены в пространстве, но поскольку последовательность отдельных стадий работы рибосомы строго задана, они должны каким-то образом в строго определенном направлении сигнализировать о завершении осуществляемого при их участии процесса. Оказалось, что 5S рРНК связывают друг с другом два важнейших функциональных центра рибосомы: ее пептидилтрансферазный центр, в котором собственно и происходит синтез полипептидной цепи белка, и центр, ассоциированный с гуанозинтрифосфатазной активностью рибосомы, который после образования каждой новой пептидной связи с участием специальных белковых факторов катализирует строго координированное перемещение по поверхности рибосомы молекул тРНК и информационной РНК. В линейной полинуклеотидной последовательности молекулы 23S рРНК, формирующей эти центры, они отделены друг от друга на расстояние более тысячи нуклеотидных остатков. Однако в рибосоме при помощи 5S рРНК эти центры сближены на расстояние около 3 нм. В чем состоит химический механизм передачи сигнала от одного центра к другому – предстоит еще выяснить, и это увлекательная задача для будущих исследований [6].

Для того чтобы выполнить работу, о которой только что шла речь, авторы должны были владеть методами химического синтеза производных нуклеотидов, методами химической модификации РНК, методами расщепления РНК по заданным межнуклеотидным связям, методами

определения положения единичных модифицированных в огромных молекулах рРНК, методами ферментативного синтеза РНК. Они должны были научиться реконструировать рибосому из отдельных компонентов и определять ее биологическую активность. Такая работа подразумевает свободное владение самыми современными приемами генетической инженерии (а это, в частности, означает, что химики должны были овладеть практическими основами микробиологии).

Многолетний опыт работы кафедры химии природных соединений показывает, что полноценные специалисты-биоорганики, путь которых в биологию, молекулярную медицину (науку, занимающуюся изучением причин болезней человека на молекулярном уровне) и биотехнологию предопределен самой логикой развития естественных наук, могут быть подготовлены только на химическом факультете классического университета с его солидным базовым образованием. Однако этим специалистам требуется более серьезная подготовка как по смежным дисциплинам физико-химического профиля (владение методами ферментативной кинетики, глубокое понимание основ и возможностей рентгеноструктурного анализа, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии), так и, конечно, по смежным биологическим дисциплинам (биохимия, молекулярная и клеточная биология, иммунология и др.). В этом мы видим основной путь совершенствования образования на кафедре химии природных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Овчинников Ю.А.* Биоорганическая химия. М., 1987.
2. *Шамин А.Н.* История химии белка. М., 1977.
3. *Попов Е.М.* Проблема белка. Т. 1. М., 1995. С. 106.
4. *Shabarova Z.A.* // Nucleosides and Nucleotides. 1998. **17**. P. 2063.
5. *Vartapetian A.B., Bogdanov A.A.* // Progress in Nucleic Acids Res. and Mol. Biol. 1987. **34**. P. 210.
6. *Богданов А.А., Лаврик И.Н., Докудовская С.С., Донцова О.А.* // Мол. биология. 1995. **29**. С. 1218.

Поступила в редакцию 28.04.99