

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК



СЕРИЯ «НАУЧНО-БИОГРАФИЧЕСКАЯ ЛИТЕРАТУРА»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Основана в 1959 году

РЕДКОЛЛЕГИЯ СЕРИИ
И ИСТОРИКО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ
ИНСТИТУТА ИСТОРИИ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ И ТЕХНИКИ
им. С.И. ВАВИЛОВА РАН ПО РАЗРАБОТКЕ
НАУЧНЫХ БИОГРАФИЙ ДЕЯТЕЛЕЙ
ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ И ТЕХНИКИ:

академик *Н.П. Лаверов* (председатель),
академик *Б.Ф. Мясоедов* (зам. председателя),
докт. экон. наук *В.М. Орёл* (зам. председателя),
докт. ист. наук *З.К. Соколовская* (ученый секретарь),
докт. техн. наук *В.П. Борисов*, докт. физ.-мат. наук *В.П. Визгин*,
канд. техн. наук *В.Л. Гвоздецкий*, докт. физ.-мат. наук *С.С. Демидов*,
академик *А.А. Дынкин*, академик *Ю.А. Золотов*,
докт. физ.-мат. наук *Г.М. Идлис*, академик *Ю.А. Израэль*,
докт. ист. наук *С.С. Илизаров*, докт. филос. наук *Э.И. Колчинский*,
академик *С.К. Коровин*, канд. воен.-мор. наук *В.Н. Краснов*,
докт. ист. наук *Б.В. Лёвшин*, член-корреспондент РАН *М.Я. Маров*,
докт. биол. наук *Э.Н. Мирзоян*, докт. техн. наук *А.В. Постников*,
академик *Ю.В. Прохоров*, член-корреспондент РАН *Л.П. Рысин*,
докт. геол.-минерал. наук *Ю.Я. Соловьёв*,
академик *И.А. Шевелёв*

А. А. Болдырев

**Сергей
Евгениевич
СЕВЕРИН**

1901 – 1993

Ответственный редактор
академик
В. П. СКУЛАЧЕВ



МОСКВА
НАУКА
2007

УДК 577(092)
ББК 28.072г
Б79

Рецензенты:

академик *С.В. Шестаков*,
доктор биологических наук *М.Н. Кондрашова*,
доктор биологических наук *С.Э. Шноль*

Болдырев А.А.

Сергей Евгениевич Северин, 1901–1993 / А.А. Болдырев ; отв. ред. В.П. Скулачев. – М. : Наука, 2007. – 127 с. – (Научно-биографическая литература). – ISBN 978-5-02-036126-3.

Настоящее издание представляет собой научно-биографический очерк жизни и творческого пути академика Сергея Евгениевича Северина, написанный его учеником, развивающим и продолжающим его научные исследования, Болдыревым Александром Александровичем. С.Е. Северин был основоположником отечественной школы биохимиков, воспитавшим блестящую плеяду выдающихся ученых, плодотворно работающих в настоящее время над проблемами современной биохимии, клеточной биологии, биоэнергетики, биофизики. В книге нашли отражение различные стороны научной биографии С.Е. Северина, его пионерская роль в создании кафедры биохимии в Московском университете, его лекционная деятельность, а также его усилия по организации в нашей стране биохимической науки, чему С.Е. Северин посвящал много сил и внимания в качестве президента Всесоюзного биохимического общества, главного редактора журнала «Биохимия», председателя Научного совета по проблемам биохимии животных и человека Академии наук.

Книга рассчитана на читателя, интересующегося путями развития отечественного естествознания.

Темплан 2008-I-58

ISBN 978-5-02-036126-3

© Российская академия наук и издательство «Наука». Серия «Научно-биографическая литература» (разработка, оформление), 1959 (год основания), 2007

© Болдырев А.А., 2007

© Редакционно-издательское оформление. Издательство «Наука», 2007

Предисловие

Благодарная память о Сергее Евгениевиче Северине, замечательном ученом и удивительном человеке, живет в умах и сердцах тех, кому посчастливилось с ним соприкоснуться.

Чего только не пережил Сергей Евгениевич за свою жизнь: революции, мировые войны, поражения и победу в Великой Отечественной войне, террор Сталина и Лысенко, хрущевскую «оттепель», период застоя, Горбачевскую перестройку и «издержки демократии». Он начал научную карьеру, когда основные химические события в живом организме пытались объяснить балансом «кислотных и щелочных едкостей», а завершил свой путь в новейшие времена сиквенсов и направленного мутагенеза.

И если задаться вопросом, каким свойством характера определялась жизнь этого человека на всем протяжении его почти 92 лет, пожалуй, лучшим ответом будет слово «верность». Верность науке, своему Учителю, верность «малой семье» – северинскому клану, и «большой семье» – многочисленным ученикам, верность «малой Родине» – Московскому университету, и «большой Родине» – России, а в ней – уникальному сословию, имя которому Русская Интеллигенция.

Говорят, нет пророка в своем отечестве. Но вопреки этому утверждению, Северин был славен и на родине, и за ее пределами. Он отмечен академическими регалиями не только нашей страны. Северин был почетным членом Немецкого, Польского, Американского академических научных учреждений, имел международные награды и медали. В чем же секрет успеха Северина?

Почти всю свою долгую жизнь Сергей Евгениевич пытался выяснить биологическую роль карнозина и анзерина, мышечных дипептидов, открытых его учителем В.С. Гулевичем. Через четверть века ему удалось-таки решить проблему, показав, что эти соединения выполняют в клетке функцию протонного буфера.

Характерно, что он не поверил в свое открытие, считая обнаруженную роль слишком «простой», и продолжал свои искания еще долгих сорок лет.

На рубеже 1940-х и 1950-х гг. Сергей Евгениевич и его коллеги установили факт, впоследствии вошедший в науку как «феномен Северина». Им удалось показать, что добавление карнозина (или анзерина) к раствору, омывающему изолированную мышцу лягушки, многократно увеличивает ее работоспособность. Дальнейший анализ показал, что единственный параметр, коррелирующий с повышением работоспособности, это накопление молочной кислоты. Создавалось впечатление, что в присутствии карнозина мышца получала возможность безнаказанно накапливать лактат до огромных концентраций. Логично было предположить, что карнозин нейтрализует молочную кислоту по мере ее накопления в мышце, предотвращая тем самым нежелательное закисление (ацидоз).

Гипотеза о рН-буферной роли карнозина (рК 6,9) и анзерина (рК 7,05) была высказана Э.К. Бейт-Смитом (1938), но признать, что функция веществ, изучению которых Северин посвятил свою жизнь, столь «проста», стало для него непосильной задачей. При упоминании о Бейт-Смите Сергей Евгениевич язвительно замечал: «Когда в мышцах открыли АТФ, то корифей органической химии Абдергальден тоже думал, что эта слабая кислота имеет некоторое значение лишь благодаря своему буферному свойству». Буферные функции дипептидов имеют огромное значение для работы возбудимых клеток. Но Северин не остановился на обнаруженных свойствах этих соединений. Благодаря его настойчивости исследования карнозина его ученики продолжали без малого 40 лет. Этот путь в конце концов привел к открытию других эффектов дипептидов, относящихся к их способности служить «буфером» не только протонов, но и тяжелых металлов, активных форм кислорода и гликозильных радикалов. Как и все биологические молекулы, мышечные дипептиды оказались полифункциональными. Более того, эти функции оказались взаимосвязаны: нейтрализация металлов переменной валентности ограничивает образование кислородных радикалов, а ограничения закисления среды мешают проявлению их агрессивных свойств. Все это делает карнозин природным протектором возбудимых тканей от окислительного стресса.

В наши дни научные успехи в исследовании этих соединений открыли современной медицине возможности их использования

для лечения заболеваний, связанных с окислительным повреждением макромолекул клетки. К глубокому сожалению, С.Е. Северин не дожил до этих дней. Но как далеко вперед глядел наш учитель, выбирая перспективные направления в развитии науки!

Прочитав эту книгу, я вновь оказался поражен силой воздействия Северина на его учеников. Быть может, Сергей Евгениевич не согласился бы с описанием некоторых из выпавших на его долю житейских перипетий, но он был бы безусловно солидарен в оценке своего научного вклада. Перебирая различные процессы, в которых могли бы участвовать мышечные дипептиды, Сергей Евгениевич невольно прикоснулся к множеству биохимических проблем, став поистине биохимиком-универсалом. В наш век специализации, стремясь вглубь, мы все более ограничиваем широту охвата проблемы. За спиной Северина стояла биохимия в целом.

Изучая очередной процесс, в котором предстояло проверить действие карнозина, Северин и его ученики делали это столь тщательно, досконально, что с неизбежностью подмечали в нем что-то новое, удивившее далеко в сторону от намечавшейся проблемы. Часто интерес к самому процессу перевешивал интерес к действию карнозина на него. Но никогда «отбившегося от темы» исследователя Северин не подвергал остракизму, наоборот, он продолжал курировать работу над новым направлением, расширяя энциклопедичность руководимого им коллектива. Так очень скоро по широте охвата научных проблем кафедра превратилась в полноценный академический институт.

Многолетние экскурсии в различные ответвления науки привели Сергея Евгениевича и его коллег к множеству интересных наблюдений, касающихся газов крови, мышечного сокращения, гликолиза и окислительного фосфорилирования, функционирования мультиферментных комплексов и регуляции обмена клетки при участии циклических нуклеотидов. Эти работы составили славу кафедры биохимии биологического факультета и ее сателлитных лабораторий в МГУ, РАН и РАМН.

Эти исследования были важны и сами по себе, но еще более важным стало то, что осуществлявшие их ученые работали в обстановке такого творческого напряжения, что получали шанс полностью раскрыть свой научный потенциал. С их участием в нашей стране от собственно биохимии отпочковались новые на-

правления – биохимическая генетика, энзимология, биоэнергетика, мембранология и другие науки.

Через кафедру прошли многие сотни молодых людей: чуть ли не каждый второй (!) биохимик в нашей стране – выпускник северинской кафедры. Ведь Северин возглавлял ее более 50 лет (чем не рекорд для книги Гиннеса!), неизменно находясь на основной работе в качестве ее заведующего.

В январе 1992 г. Сергей Евгениевич сделал свой последний научный доклад, посвященный мышечным дипептидам. Он упомянул и о рН-буферной функции дипептидов в ряду других возможных функций этих соединений, но тут же дал ясно понять, что их антиоксидантный эффект кажется ему куда более привлекательным.

Северин оставался романтиком до самого конца своего пути. И так же до самого конца он сохранял живость мысли, широту взглядов и уникальную память на все, что касается биохимии. Он был последним русским биохимиком-энциклопедистом в истинном смысле этого слова.

Настоящий очерк является первой попыткой проанализировать жизненный путь нашего Учителя, его научные поиски, его неутомимый труд по созданию научной школы, его усилия во славу отечественной биохимической науки. Все проходит, но наша благодарность Сергею Евгениевичу остается. Мы хотели бы передать это чувство сегодняшней научной молодежи.

В.П. Скулачев

Два чувства равно близки нам, в них обретае сердце пищу –
Любовь к родному пепелищу, любовь к отеческим гробам.
Животворящая святыня! Земля была б без них мертва,
Как [мертворо́дная] пустыня, и как алтарь без божества!

А.С. Пушкин

XX век – век биологии

(Введение)

Название главы вызовет недоумение многих читателей. XX век – век биологии? Век физики, ну, век естествознания, наконец! Но биологии?... Вряд ли! А давайте посмотрим, чем был XX в. для физики? Периодом подведения итогов, анализа сделанных в начале века открытий, освоения перспектив, открывшихся с изучением строения ядра. В то же время для биологии – это время бурного роста, развития идей, разрушения стереотипов, построения картины живого мира, открытия движущих сил эволюции! В этот период формировались новые концепции, да что там концепции – новые науки о жизни! Возникли биохимия, генетика, молекулярная биология, биотехнология. И каждая наука имела своего лидера, создателя тенденций ее развития.

Биологический прорыв XX в. иллюстрируется выяснением путей превращения биологических видов энергии, пониманием механизма наследственности, достижениями в расшифровке генома. «Непорочное зачатие» овечки Долли продемонстрировало, что информация о целом организме записана в геноме каждой его клетки. Использование биотехнологических приемов привело к созданию генетически модифицированных (искусственно созданных человеком) растений и животных. Ставится на повестку дня если не безграничное продление человеческой жизни, то, по крайней мере, предотвращение преждевременного старения (Скулачев, 2005). Накопленный опыт работы со стволовыми клетками приблизил возможность лечения (а затем и усовершенствования?!) человеческого организма. Так что скоро человечество замахнется на решение задач, которые не ставил перед собой и сам Господь бог – переделку человеческой природы.

Даже простое сопоставление наиболее престижных – Нобелевских – премий, полученных физиками и биологами, иллюстрирует ситуацию: из 580 премий, присужденных Нобелевским

комитетом с 1901 по 1981 гг., 253 получили биологи (химия + медицина) и только 131 – физики.

Насколько быстрыми темпами развивалась биология в ушедшем веке, отчетливо видно на примере биохимии. Сам термин «биохимия» был предложен Нейбертом в начале XX в. (Шноль, 2001). И эта наука успела на протяжении менее полувека накопить такое количество идей, что их оказалось достаточно для рождения новых областей знаний – энзимологии, молекулярной биологии, биоэнергетики, биоорганической химии, бионеорганической химии (!), биохимической генетики и, наконец, биотехнологии. Только в нашей стране за этими терминами стояли имена В.А. Энгельгардта, А.Е. Браунштейна, А.Н. Белозерского, А.С. Спирина, В.П. Скулачева, Ю.А. Овчинникова, Л.Л. Киселева, С.В. Шестакова, Н.К. Кочеткова, Р.М. Хомутова. И в мировой науке, конечно, не меньше имен, открывших новые направления биологии XX в.

Биохимии как науке странным образом не повезло. Если посмотреть перечень кафедр, представляющих классическую биологию в ведущих университетах мира, оказывается, что биохимия там отсутствует как таковая! Знаменитые университетские биохимики Европы, в том числе Нобелевские лауреаты, большей частью числятся по кафедрам физиологии или клеточной биологии. Нет специализации по биохимии в Кембридже, Оксфорде. Так и кажется, что эра молекулярной биологии, провозглашенная ведущими биологами Европы в 1950-х гг., возникла на пустом месте.

В нашей стране биохимия оказалась в привилегированном положении: курс биохимии входит в число обязательных в учебных программах всех биологических факультетов, специальность «03.00.04» ВАК сохраняет свою популярность для защиты кандидатских и докторских диссертаций, в перечне званий по специальностям «профессор биохимии» занимает одну из ведущих позиций. В нашей стране биохимия всегда выступала и как самостоятельная наука, и как источник новых направлений исследования, в том числе, молекулярной биологии (Северин, 1974). За каждым из этих направлений – имена лидеров, одних – в России, других – в Америке или Европе... В нашей стране развитие биохимии как науки тесно связано с именем С.Е. Северина.

Глава 1

Жизненный путь С.Е. Северина

Остается только то,
что Вы отдаете...

Сергей Евгениевич Северин родился в Москве 21 декабря 1901 г. во вполне благополучной семье. Отец его Евгений Павлович был управляющим компании «Зингер», мать – Ольга Яковлевна, в девичестве Шкотт. Сергей был четвертым в числе 6 детей (Ольга, Александр, Юрий, Сергей, затем близнецы – Евгений и Яков). Основы образования им были получены «в казенной гимназии», как он сам отмечал в своих воспоминаниях (Северин, 1971). Там же учителя заложили в его сознание представления о важности логики, математического анализа, способность к вдумчивому чтению, умение излагать свои мысли и аргументированно отстаивать собственную точку зрения.

Уже в гимназический период С.Е. Северин демонстрирует независимость характера и желание преодолевать финансовые трудности самостоятельно – свободное время он посвящает репетиторству, одновременно постигая азы педагогического мастерства.

В 1918 г. Северин окончил гимназию и подал заявление на обучение в Московском государственном университете. Он был принят сразу на два факультета – историко-филологический и медицинский. С тех пор и до конца своих дней он был теснейшим образом связан с Московским университетом: полжизни – на Моховой (1918–1954), полжизни – на Ленинских Горах (1954–1993).

Легкости поступления в МГУ тех времен сейчас можно позавидовать, но наступающие затем обязанности студента оказывались весьма серьезными. Уже через несколько месяцев новоиспеченный студент понял, что всерьез учиться одновременно на двух факультетах он не может, и с декабря 1918 г. погрузился в изучение анатомии на медфаке. Более того, второй курс обучения студент С.Е. Северин повторил дважды, что позволило ему расши-

рить круг изучаемых дисциплин, в том числе и тех, что не входили в число обязательных.

Задержавшись с обучением, С.Е. Северин расширил и круг знакомств со студентами (и студентками) следующего потока. На одной из этих студенток – Варе Кафиевой – он женился спустя 2 года. Женат он был один раз – на всю жизнь. Только после смерти Варвары Андреевны (в 1976 г.) окружающим стало понятно, насколько близко были связаны их судьбы...

1920–21 гг. оказались знаменательны еще одним событием – студент Северин, весьма чутко воспринимавший лекторские особенности преподавателей, был покорен лекционным курсом профессора В.С. Гулевича (его курс он прослушал повторно – после того, как остался на второй год обучения). Его покорили рассудительная манера лектора, его логика, а также насыщение лекционного материала по физической химии опытом собственных исследований. Фактически, как вспоминал Северин позже, в лекциях Гулевича зарождалась новая наука – биохимия (Северин, 1976).

Блестящим в Университете было также преподавание эмбриологии, антропологии, аналитической химии. Под влиянием этих лекций Северин все в большей степени интересуется проблемами физиологии, проходит физиологический практикум.

В результате С.Е. Северин решает обратиться к В.С. Гулевичу, заведовавшему кафедрой биологической химии медицинского факультета, с просьбой разрешить экспериментальную работу в его лаборатории. Гулевич несомненно оказал глубокое влияние на формирование лекторской манеры и стиля экспериментальных исследований Сергея Евгеньевича. Повлиял он и на становление его научных интересов. Одновременно с работой в лаборатории Гулевича, Северин последовательно и углубленно изучает физическую химию, математику, проходит практикумы по биологической химии, качественному и количественному анализу, синтезу и характеристике органических соединений.

Лаборатория Гулевича оказалась для С.Е. Северина первым творческим научным коллективом. С этим коллективом он сохранял тесные отношения до конца жизни В.С. Гулевича (который скончался в 1933 г.). А с учениками Гулевича С.Е. Северин продолжал поддерживать персональные связи на протяжении всей жизни.

В.С. Гулевич ввел С.Е. Северина в науку, щедро делаясь и бурно накапливающимися новыми знаниями, и новыми проблемами.

Чуткий ученик, Северин, пройдя такую школу, не только сформировался в оригинального ученого, но и получил «в нагрузку» (как потом оказалось – «в подарок») от учителя научную проблему, которая сопровождала всю его сознательную научную жизнь – проблему биологической активности карнозина (этот материал подробно рассмотрен в гл. 4).

По окончании медфака МГУ в 1924 г. Северин был оставлен при кафедре биологической химии научным сотрудником, а затем – аспирантом, разрабатывая тему «Химический состав и свойства крови при различных пищевых режимах».

В 1926 г. в семье Севериных родилась дочь Ирина, в 1934 г. – сын Евгений. Прибавилось забот, ответственности. Но атмосфера творческого поиска, ощущение научной деятельности, как главного дела в жизни, не пропали. Дети росли в обстановке доброжелательной требовательности родителей и свободы проявления творческих интересов. Оба выбрали научную стезю, продолжив творческие устремления отца. Ирина Сергеевна Северина, доктор биологических наук, профессор Института биомедицинской химии РАН, известна своими пионерскими работами в области механизмов внутриклеточной сигнализации. Евгений Сергеевич Северин, доктор химических наук, член-корреспондент РАН, возглавляет Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения МЗСР РФ и одновременно заведует кафедрой медицинской биохимии Московской медицинской Академии им. И.М. Сеченова. Продолжили линию жизни и внуки. Мария Евгениевна Северина – Генеральный менеджер одной из ведущих биотехнологических фирм Финляндии «HyTesk», Сергей Евгениевич Северин (мл.) – Директор Института медицинской экологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Научный клан Севериных – это семейная традиция служения Науке...

Появление детей в семье молодого ученого не ограничило его научного роста. Неуемность молодого ученого проявлялась не только в поиске способов исследования порученной темы, но и в стремлении приобрести как можно более широкий опыт научного исследования. Еще до завершения аспирантуры его по рекомендации Ю.М. Гефтер принимают в только что организованную физиологическую лабораторию профессора Ивана Петровича Разенкова (ученика И.П. Павлова) в Институте профессиональных заболеваний им. В.А. Обуха.

О творческом пути И.П. Разенкова талантливо написала его ученица Лия Григорьевна Охнянская (Охнянская, Вишнякова, 2004). Подчеркнем, что С.Е. Северин использовал все возможности перенять у лучших представителей отечественного естествознания их научные манеры и создать собственный неповторимый творческий стиль научных исследований. Маленький штрих – в те годы, хотя и не систематически, С.Е. Северин брал уроки актерского мастерства в школе-студии Третьего МХАТа (как они пригодились будущему лектору!).

Поручение И.П. Разенкова наладить биохимические исследования Северин воспринял с энтузиазмом, и когда лаборатория Разенкова расширилась, по предложению Северина в биохимический отдел был приглашен Г.В. Дервиз.

Физиологическая лаборатория Разенкова росла и развивалась. В ней работали нейрогистолог Б.И. Лаврентьев, физиологи А.Н. Магницкий, Е.Б. Бабский, Х.С. Коштоянц, И.А. Аршавский, В.А. Мужеев, А.А. Миттельштедт и другие. В окружении этих специалистов, в размышлениях о физиологическом значении химических составляющих живых систем кристаллизовались научные интересы Северина. В тот период в соавторстве с Разенковым и Дервизом Северин опубликовал свою первую научную работу, посвященную карнозину (Разенков и др. 1927). Знаменательно, что последняя опубликованная при жизни статья Северина также посвящена этому соединению (Северин, 1992).

Одновременно он заинтересовался дыхательной функцией крови – новой областью биохимии, развитие которой требовало высокого уровня точности и тонких приемов качественного и количественного анализа. Исследования газов крови привлекли к молодому ученому внимание научной общественности, и в 1931 г. ему поручили организовать биохимическую лабораторию при Институте гематологии и переливания крови, которой он руководил до 1951 г.

В те же годы Северин организовал кафедру физической и биологической химии в III Московском медицинском институте (он был ее руководителем до 1941 г., когда произошел переезд института в г. Рязань). Там он начал формировать свой первый научный коллектив – набирать молодежь, которая свяжет с ним свою научную судьбу. В числе этих людей оказались его многолетние сотрудники Н.П. Мешкова, Е.Ф. Георгиевская, В.Н. Тюнина, Д.Э. Гродзенский, Р.Я. Юделович.

Биохимические исследования крови, начатые в Институте гематологии и продолженные в III Московском медицинском институте, а затем и на кафедре биохимии животных МГУ, дали определенные практические результаты, которые оказались востребованными медиками в период Великой отечественной войны. Было обнаружено, что добавление АТФ увеличивает сохранность эритроцитов; отработаны условия консервации крови, удлиняющие сроки ее хранения. За эти работы в 1945 г. С.Е. Северину была присвоена первая правительственная награда – орден Трудового Красного Знамени. В последующем он был награжден 4-мя орденами Ленина (1955, 1961, 1971, 1980), орденом Октябрьской Революции (1975), медалями.

В конце 1930-х гг. по предложению И.П. Разенкова С.Е. Северин был вовлечен в научно-организационную работу. Он стал вначале секретарем, а затем – членом правления Московского физиологического общества, активно формируя научное лицо этой общественной организации. Этот этап составил начало его общественной деятельности. Ей в течение своей жизни он уделял очень много времени, которое никогда не тратил для написания формальных отчетов или «создания биографии».

Научная работа Северина в 1930-е годы оказалась весьма многоплановой. В биохимической лаборатории Института гематологии он руководил исследованиями щелочно-кислотного равновесия и дыхательной функции крови. На кафедре в III Московском медицинском институте он продолжал исследование различных режимов потребления воды, закончившееся разработкой рекомендаций по рациональному питанию работников горячих цехов. На кафедре физиологии животных биологического факультета МГУ он продолжал развивать новое направление биохимии (химии природных соединений) – изучение биологической роли карнозина и родственных ему соединений (в 1928 г. ученицей В.С. Гулевича Н.Ф. Толкачевской в мышцах гуся был открыт «родственник» карнозина – анзерин, что вызвало новый всплеск интереса к этим соединениям).

Надо сказать, что отделение «медицины» от Московского университета, произошедшее в 1930 г., существенно ослабило научные позиции МГУ в области естествознания, и в ответ на эту реорганизацию на биологическом факультете Московского университета возникли новые кафедры – физиологии животных (заведующий – профессор А.Ф. Самойлов), биохимии растений

(заведующий – проф. А.Р. Кизель), гидробиологии (заведующий – проф. С.Н. Скадовский), динамики развития организма (заведующий – проф. М.М. Завадовский).

Еще в 1929 г. С.Е. Северин принял предложение занять место доцента, а затем – профессора (1931 г.) кафедры физиологии животных МГУ. В этом качестве он организовал биохимический практикум, вел экспериментальные исследования, а также читал годовой курс биохимии, привлекавший большое количество студентов. Вскоре студенты выступили с предложением организовать на биологическом факультете кафедру биохимии животных. В 1939 г. Ученый совет факультета принял решение об организации кафедры биохимии животных и объявил конкурс на замещение должности заведующего этой кафедрой.

В том, кто станет заведовать кафедрой, с самого начала было мало сомнений. Тем не менее, на конкурс были поданы два заявления – С.Е. Северина и В.А. Энгельгардта. Конечно, решение о том, кому из ученых поручить возглавить кафедру, принимал Ученый совет факультета, и его декан С.Д. Юдинцев, проведя предварительное собеседование с претендентами, высказался в пользу уже показавшего себя на деле профессора.

Узнав о намечающейся конкуренции, С.Е. Северин обратился к В.А. Энгельгардту с вопросом, как следует поступить тому из претендентов, кто не пройдет конкурса. Реакция Владимира Александровича была не только великодушной, но и искренней, и между собой претенденты решили, что тот, кто не пройдет на заведование, будет подавать документы на место второго профессора. На этих условиях оба претендента решили участвовать в конкурсе. Когда голосованием Ученого Совета биофака заведующим кафедрой был утвержден С.Е. Северин, В.А. Энгельгардт занял место второго профессора кафедры и начал читать на новой кафедре курс энзимологии. Деятельность С.Е. Северина в должности заведующего кафедрой биохимии животных МГУ описана в гл. 3.

Неподдельное расположение Энгельгардта к Северину и к студентам его кафедры сохранилось на всем протяжении их сотрудничества. Это проявлялось и в повседневной жизни, и при решении таких непростых вопросов, один из которых возник при избрании С.Е. Северина в Академию наук в 1968 г.

Первоначальные вакансии в Академию наук были объявлены в тот год по специальностям «техническая биохимия» и

«медицинская биохимия», и по каждой из них предполагались свои кандидаты. По предложению академика Энгельгардта обе вакансии были объединены в одну – по специальности «биохимия», поскольку она объединяла оба первоначально предлагаемые предложения. И по настоянию Владимира Александровича Северин подал документы на конкурс и был выбран в Академию. Хотя другие кандидаты, подавшие документы на конкурс, были каждый хороши в своем роде, они не смогли тягаться с человеком, который к тому времени бесспорно являлся «кандидатом № 1» для выборов в Академию наук по этой специальности... Теплые, откровенные отношения сохранялись между Севериным и Энгельгардтом на протяжении всей жизни...

В 1945 г. Северина избрали членом-корреспондентом, а в 1948 г. – действительным членом Академии медицинских наук. И с этого же года на 8 лет он становится (после И.П. Разенкова) Академиком-секретарем медико-биологического отделения (в 1957 г. его сменил на этом посту В.Н. Орехович). Работа в должности Академика-секретаря отделения в тот трагический период нашей истории (сразу после известной сессии ВАСХНИЛ 1948 г. и «Павловской» Объединенной сессии АН и АМН СССР 1950 г.) ярко высветила те особенности Северина, которые позволили С.Э. Шнолю отнести С.Е. Северина к категории «конформистов отечественной науки» (Шноль, 2001). К сожалению, для большинства читателей блестящего исследования Симона Элиевича С.Е. Северин остался ТОЛЬКО конформистом, а он еще был и собирателем, и хранителем научных тенденций, и создателем разветвленной научной школы биохимиков, и хранителем судеб многих отечественных ученых.

Совершенно не типичным было отношение Северина к тому, что называли в нашей стране общественной работой. Зачастую ее рассматривали как необходимое «украшение» анкеты, совсем не всегда ощущая ответственность за результаты дела, за которое с готовностью брались. При всей своей занятости Сергей Евгениевич не позволял себе давать пустые обещания, и, занимая любой пост, брал на свои плечи не только права, но и обязанности. В 1947–1950 гг. он был выбран депутатом Московского областного и районного Советов, а в 1950–1953 гг. – депутатом Молотовского районного Совета г. Москвы. В этом качестве Северин принимал посетителей, выслушивал жалобы, писал ходатайства, помогал просителям. КПД от этой работы был ничтожен,

но позволить себе пренебречь надеждами обращающихся к нему людей Северин не мог.

Став академиком АМН, С.Е. Северин получил право возглавить академическое научное подразделение. Лаборатория биохимии была им создана вначале при Институте экспериментальной биологии (директор – И.П. Майский), а затем при Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР (директор – В.В. Закусов). Эта лаборатория существовала с 1955 по 1975 гг. После прохождения в академики АН СССР С.Е. Северин создал еще одну научную лабораторию — уже в составе АН СССР (с 1969 г. — при Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского, позже — в составе Института биохимии им. А.Н. Баха) (см. Болдырев, 2008). Этим научным коллективом он руководил до конца своих дней.

В 1955 г. С.Е. Северин был избран главным редактором журнала «Вопросы медицинской химии», а в 1967 г. возглавил журнал «Биохимия». Позже его избирали в состав редколлегий «Успехов современной биологии» (Москва), «*Excerpta Medica*» (Amsterdam), «*Oxidative Communications*» (Budapest), «*Biochemistry International*» (Sidney), «*Life Chemistry Reports*» (Lausanne).

Все это открывало новые возможности, которые он использовал для повышения конкурентоспособности отечественной науки, продвижения молодежи в международное научное сообщество.

В 1968 г. на II Всесоюзном биохимическом съезде его избрали Президентом Биохимического общества, а в 1970 г. — Председателем Научного Совета по проблемам биохимии животных и человека при АН СССР. Эти избрания отражали то отношение к С.Е. Северину биохимической общественности, которое было закономерным результатом его научной и организационной деятельности.

В 1970 г. он был избран иностранным членом Польской Академии наук, в 1971 — иностранным членом Немецкой Академии естествоиспытателей Леопольдина. В этом же году ему было присвоено звание Героя социалистического труда. В 1982 г. С.Е. Северину была присуждена Ленинская премия, явившаяся признанием фундаментальных достижений возглавляемого им коллектива в исследовании особенностей метаболизма и функций скелетной мускулатуры.

До последних дней (он скончался 15 августа 1993 г. в возрасте почти 92 лет) С.Е. Северин оставался лидером отечественных

биохимиков, ученым, сохранившим ясные представления о перспективах развития мировой науки, доброжелательным человеком, готовым прийти на помощь в решении как профессиональных, так и человеческих проблем. В статье, написанной учеником Северина Н.Б. Гусевым к 100-летию со дня его рождения, отмечалось, что созданная академиком Севериным многочисленная школа биохимиков продолжает трудиться в науке, сохраняя традиции научной честности, верности истине, преданности науке. Время сохранило в сердцах учеников и память об С.Е. Северине, и созданные им традиции отечественной биохимической научной школы (Гусев, 2001).

Глава 2

Северин – лектор

Новые знания расширяют горизонты
взаимодействия известного с неизвестным,
порождая больше вопросов, чем дают ответов.

Рене Декарт

О лекциях С.Е. Северина надо сказать особо. По давней традиции в отечественной школе естествоиспытателей культивируется персональное общение профессора со студентами – в научных дискуссиях, на конференциях, но прежде всего – на лекциях. При ограниченном выборе учебников и быстрых темпах развития биологической науки в XX в. университетский ученый должен был быть первоклассным лектором, чтобы соединять нитью непрерывного познания сегодняшнюю науку с сидящим на его лекциях завтрашним ученым. От того, насколько привлекательно видение профессором преподаваемой дисциплины, прямо зависит привлечение молодежи к той или иной стороне естествознания.

Блестящими университетскими лекторами были Н.К. Кольцов, Д.А. Сабинин, И.И. Шмальгаузен, В.А. Зенкевич. По мнению людей, которым посчастливилось слушать профессоров МГУ, С.Е. Северин среди всех занимал особое место (Шноль и соавт., 2001). И он блестяще выполнял свою роль пропагандиста биохимии как молодой, энергичной, бурно развивающейся науки.

Фактически первые учебники биохимии, завоевавшие широкое признание, появились в нашей стране только в 1950-е гг. Это был курс биохимии Л.Д. Фердмана (1959) и И.Б. Збарского и соавторов (1960). Тираж их был недостаточен, и для многих студентов эти книги были доступны только в библиотеке. Первый европейский учебник биохимии, получивший широкую известность и вскоре переведенный на русский язык, был написан Ф.Б. Штраубом в 1957 г. (Штрауб, 1965). Этими учебниками, да еще одной оригинальной книгой, написанной молодыми американцами Малером и Кордесом и переведенной на русский язык в 1970 г. (Малер, Кордес, 1970) доступная для студентов литература и ограничивалась. В условиях дефицита учебной литературы

роль лектора в восприятии учебной дисциплины как науки была решающей.

С.Е. Северин ежегодно читал годовой курс биологической химии на биологическом факультете МГУ и читал так, что студенты других специальностей приходили послушать его лекции, чтобы «прикоснуться к предмету». Не странно ли, что С.Е. Северин не написал своего учебника биохимии? Учебники устаревают, и ему было жаль тратить на них свое время, время Лектора, Преподавателя, Учителя. Но, по выражению одного из его учеников, Сергей Евгеньевич всю свою жизнь писал Великий Устный Учебник Биохимии, и этот учебник никогда не устаревал потому, что каждый год он писал его заново! Он, читавший общий курс биохимии более полувека (!), не имел постоянных конспектов, и готовился к каждой своей лекции, как к первой. Это ценили его слушатели – студенты, но в полной мере они оценивали важность лекций Северина, приступив по окончании университета к самостоятельной научной работе. Некоторые из них слушали лекционный курс Северина по несколько раз, и это не отбивало у них интереса, а усиливало его – новости науки, почерпнутые лектором из непосредственного общения с мировыми знаменитостями, становились предметом изложения, насыщали ткань курса новыми подробностями.

В основе его манеры изложения лежала интрига. Его интересовал не только факт, но и то, каким способом он был получен. Он обращался к своему опыту, к впечатлениям от общения с учеными, многие из которых являлись его друзьями, коллегами или знакомыми – эти имена завораживали, они находились для студентов за пределами воображения. Слушателей завораживало то, что преподавая биохимию, Северин вплетал в ткань изложения события, связанные с жизнью и поступками этих ученых, приближающие биографии знаменитостей к их собственным.

Стараясь систематизировать лекции Северина, мы неоднократно пытались записывать его лекции, чтобы положить их в основу учебника. Надо сразу сказать, что попытки эти оказались безуспешными. Лектор не излагал известные факты в сухой и логической последовательности, он размышлял об их значении, о путях, которыми шли экспериментаторы, чтобы найти биохимическую истину... Ниже приведена запись, сделанная на одной из лекций курса, прочитанного им в 1961 г., – она знакомит читателя с лекторской манерой С.Е. Северина.

«...На этом я мог бы закончить описание процессов биологического окисления, особенность которого состоит в том, что в нем заключено очень много предварительных стадий. Еще раз: белок переваривается, жиры перевариваются, углеводы перевариваются, и образуются аминокислоты, жирные кислоты, глицерин и моносахариды. Всасываются. Все это поступает в различные органы и ткани и создает тот фонд метаболитов, который используется для биосинтезов и для выработки энергии.

Выработка энергии начинается с образования из всех этих веществ субстратов лимоннокислого цикла, и даже само окисление субстратов лимоннокислого цикла не имеет еще существенного значения, пока не образуется восстановленный НАД, восстановленный дифосфопиридиннуклеотид. Далее образуется восстановленный флавинадениндинуклеотид, специфический для окисления сукцината, и, начиная со стадии флавинадениндинуклеотида, происходит передача протонов в среду, двух ионов водорода, а два электрона переносятся на кислород, и образуется отрицательно заряженный анион кислорода. Реакция аниона кислорода с положительно заряженным протоном дает воду. Энергия на протяжении этого процесса освобождается порциями, не сразу вся, так что нет взрыва в тканях, подобно взрыву гремучего газа.

Я бы мог на этом закончить. Но тогда я бы должен был признать, что вся высвобождаемая энергия рассеивается в виде тепла. Но какой в этом смысл? Зачем клетке необходимо клеточное дыхание, каков смысл происходящего в клетке дыхания, — оставалось до 30-х годов нашего (XX) столетия совершенно непонятным.

Однако тут нужно сказать, что когда подробно исследовался процесс анаэробного превращения углеводов, гликолиз, то было ясно, что биологический смысл этого процесса заключается в образовании богатых энергией фосфорных соединений. Мышца может работать в анаэробных условиях, и пропорционально проделанной работе в ней накапливается продукт гликолиза — молочная кислота.

В 1927 г. был открыт фосфокреатин, и было показано, что работа мышц может осуществляться без образования молочной кислоты, но тогда полностью исчезает фосфокреатин. В 1928 г. в составе мышечной ткани Ломаном, немецким биохимиком, был открыт новый продукт, представляющий собой аденозинтрифосфорную кислоту. Оказалось, что при гидролизе эта кислота вы-

свобождает энергию, и что два фосфорных остатка в ней присоединены к молекуле богатой энергией связью.

И в этом же, 1928 г. было показано, что образование фосфокреатина, используемого при мышечной деятельности, идет за счет переноса фосфатного остатка с аденозинтрифосфата на креатин. Эта реакция осуществляется с помощью специальной киназы (креатинкиназы) и заключается в том, что терминальный фосфатный остаток с аденозинтрифосфата переносится на креатин с образованием АДФ и фосфокреатина. Значит, аденозинтрифосфат служит источником фосфокреатина, и эта реакция обратима. Значит, возможно, что непосредственным источником энергии для мышечной работы является не фосфокреатин, а образующийся из него АТФ – это тоже возможно. Все эти идеи, так сказать, носились в воздухе, когда произошло одно событие, в высшей степени интересное для нашей страны, и для биохимии очень важное.

В 1930 г. в Казани В.А. Энгельгардт занимался изучением поглощения кислорода эритроцитами, ядерными эритроцитами голубя. Безъядерные – они не потребляют кислорода. И так как тогда это было очень модно, я так думаю, что было очень модно, вряд ли у него была тогда предвзятая идея; он исследовал два процесса – содержание аденозинтрифосфата (тогда он назывался органическим пирофосфатом) и поглощение кислорода.

Когда эритроциты содержались в атмосфере азота, в них происходило падение содержания аденозинтрифосфата, когда они переносились в атмосферу кислорода, – наблюдалось увеличение содержания аденозинтрифосфата. Это можно было повторять многократно: в анаэробных условиях – падение уровня аденозинтрифосфата, в аэробных условиях – нарастание содержания аденозинтрифосфата. Вот то, что получил Энгельгардт.

Я несколько раз останавливался на вопросе о том, – когда подводишь итоги, невольно спрашиваешь себя, – как делаются крупные вклады в науку? Ну, вот результат, который получил Энгельгардт. Выводы из этого простого опыта выходят за пределы всех возможных ожиданий. Энгельгардт говорит о том, что биологический смысл дыхания заключается в образовании богатых энергией фосфорных соединений. Что нет другого смысла дыхания, кроме образования богатых энергией фосфорных соединений, в виде которых аккумулируется энергия, которая может быть использована организмом на разнообразные нужды.

На несколько лет позднее – в 1937–1939 гг. В.А. Белицер, сейчас работающий в Киеве, в Институте биохимии, который возглавляет Палладин, путем простых расчетов установил, что на 1 поглощенный атом кислорода образуется несколько (два–три) богатых энергией фосфатов. Это позволяло признать, что перенос электронов с образованием отрицательно заряженного кислорода обеспечивает по частям выделение энергии, которая идет на образование богатых энергией фосфатов. Иначе было бы невозможно понять, как на 1 атом кислорода приходится образование нескольких таких связей. Белицер первым ввел понятие коэффициента фосфорилирования, P/O и развил представления Энгельгардта, который предсказал на целых полстолетия направление развития этой проблемы. Так работы этих ученых по окислительному фосфорилированию вошли в сокровищницу мировой науки и стали предметом гордости нашей отечественной биохимии.

Последующие работы позволили установить, что, по крайней мере, 3 акта фосфорилирования имеют место тогда, когда окисляется восстановленный НАД: на стадии от восстановленного НАДа к ФАДу – первое, от ФАДа к цитохрому – второе, и от цитохрома к кислороду – третье. Три фосфорилирования, если дело начинается с НАДа, и два – если дело начинается с ФАДа.

И вот теперь наступило время напомнить вам, что тогда, когда происходит окисление кетоглутаровой кислоты и образуется сначала сукцинил-коэнзим А, а потом – янтарная кислота, при этом происходит еще одно фосфорилирование – субстратное.

Итак, при окислении пировиноградной кислоты эти пять дегидрирований, о которых я говорил, выглядят следующим образом. Три из них дают по три богатых энергией фосфорных связи: это окисление пировиноградной кислоты, изолимонной кислоты и яблочной кислоты. Окисление кетоглутаровой кислоты дает четыре богатых энергией связи: одно – субстратное и три – в дыхательной цепи. Девять и четыре – тринадцать. И еще два – при окислении янтарной кислоты. Итого пятнадцать. То есть, когда окисляется одна молекула пировиноградной кислоты, образуется пятнадцать богатых энергией фосфатных связей. А из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пировиноградной кислоты, то есть всего – тридцать фосфорных связей. А если еще учесть, что субстратное окисление дает еще две молекулы АТФ, да и две молекулы НАД восстановленного даст по три богатых

энергией связи, то в общей совокупности полное окисление одной молекулы глюкозы может дать 38 богатых энергией связей.

Все это очень хорошо. Но все-таки, как это происходит? На это никто пока ответа дать не может. Дыхательная цепь митохондрий подвергается тщательному исследованию. Она содержит множество уже установленных компонентов. Я хочу обратить ваше внимание, что из НАДа не сразу образуется аденозинтрифосфат. Образуется какой-то интермедиат $X-Y$, в котором сосредоточена связь, богатая энергией. Не фосфатная, которая образуется при субстратном фосфорилировании, а другая. А потом уже к ней присоединяется фосфат, его изображают как $X\sim P$. И только потом P переносится на аденозиндифосфат, как он переносится на аденозиндифосфат с креатинфосфата. И так повторяется три раза при участии, по-видимому, разных интермедиатов.

В пользу такого предположения говорит много фактов. В том числе и то, что в присутствии динитрофенола разобщается цепь так, что идет окисление без фосфорилирования; в присутствии антибиотика олигомицина разобщается цепь в другом месте, применение амитала прекращает перенос электронов вообще.

Применение различных химических агентов накопило массу фактов в громадном количестве лабораторий – Чанса, Ленинджера, Грина, классиков биоэнергетики, ведущих крупными институтами в разных странах, преимущественно в Соединенных Штатах – там сосредоточена основная масса этих исследований, и позволило расшифровать эту цепь, широко развить данные Энгельгардта, но вопрос о том, что такое интермедиат – оставался открытым.

Оставалось сомнительным также и то, что же вот из этих 275 килокалорий, освобождающихся при сжигании пировиноградной кислоты – сколько богатых энергией соединений образуется? Принимая каждую фосфатную связь эквивалентной 8 килокалориям, можно ожидать получения около 34 связей. А образуется – всего 15 богатых энергией связей. 15 умножить на 8 – это 120. Что ж, неужели из 275 килокалорий только 120 утилизируется на пользу организму, на образование богатых энергией соединений, а остальные рассеиваются все в виде тепла?

Ну, ладно еще теплокровному животному – можно считать, что оно накапливает тепло благодаря этим реакциям, хотя цена этому накоплению слишком высокая. Ну, а холоднокровному-то животному зачем тепло вырабатывать? Биологический смысл этого – какой? В последнее время удалось установить очень важ-

ный факт, заключающийся в том, что на образование аденозинтрифосфата тратится только часть богатых энергией промежуточных соединений, и что значительная их часть расходуется на клеточные функции до того, как они тратятся на образование АТФ.

На что же они расходуются? Они расходуются, по крайней мере, на несколько различных актов. Наиболее существенным, пожалуй, из этих актов является транспорт ионов. Транспорт ионов через мембрану требует энергии, и как можно считать сейчас, транспорт иона кальция осуществляется при расходовании энергии, но не аденозинтрифосфата. Он может осуществляться за счет энергии первичного макроэрга X–У или какого-то другого соединения промежуточного – кто ж его знает, сколько там этих промежуточных. Оказывается, что образование фосфорного производного НАДа восстановленного (НАДФН₂), играющего исключительно важную роль в процессе восстановительных биосинтезов вообще, – может осуществляться благодаря реакции, заключающейся в том, что НАД переносит водород на НАДФ, и этот перенос оплачивается первичным макроэргом».

Обратите внимание, что эта лекция отражала состояние науки до знаменитого открытия П. Митчела! Именно в этот период на кафедре Северина ставил свои эксперименты Владимир Петрович Скулачев, анализируя процессы сопряжения окисления с фосфорилированием в тканях организма, находящегося в экстремальных условиях (они позже будут описаны в его капитальной монографии (Скулачев, 1968).

На глазах студентов того времени осуществлялись важнейшие открытия. И эти открытия находили свое место в постоянно пополняющейся картине мировой науки, ежегодно выстраиваемой заново в лекциях С.Е. Северина. Из его лекций на Ваших глазах вырастала и ширилась непрерывная цепь познания. Следовать движению его мысли доставляло глубочайшее наслаждение – наслаждение отточенными формулировками и предвосхищением будущих открытий!

Покоряющей убедительности его речи можно было удивляться, пытаться подражать, но ее нельзя было превзойти. Он легко овладевал вниманием любой аудитории. Однажды он остановил спор, уже потерявший нить логики, грозивший “перейти на личности”, цитатой из С.Я. Маршака: «Правда, сказанная злобно, лжи отъявленной подобна». И спор угас, а проблема оказалась исчерпанной.

Глава 3

Кафедра биохимии животных МГУ

Корни учения горьки,
зато плоды его – кислы.

Народная мудрость

Кафедра биохимии животных МГУ была организована осенью 1939 г. в старом здании Университета по адресу ул. Моховая, д. 11, и С.Е. Северин приступил к исполнению обязанностей заведующего. С этого времени и до конца своей жизни он воспринимал кафедру биохимии МГУ как свое достижение, свою гордость. В разные периоды он делил свое время между Институтом гематологии (1933–1951), III Медицинским институтом (1931–1941), Институтом питания (1945–1947), Институтом биологической и медицинской химии (1948–1949), Бюро медико-биологического отделения Академии медицинских наук (1948–1957), но душа его оставалась в коридорах Биофака, где были его студенты, его последователи, его коллеги – его научная школа.

В старом здании на Моховой кафедра получила четыре комнаты, абсолютно не приспособленные к химической работе. Две комнаты выходили окнами на Александровский сад, еще две – в университетский двор. Перепланировку, подведение газа, воды и прочих коммуникаций делали по ходу организации практикума и научных исследований. Штат сотрудников был следующим: С.Е. Северин, Н.П. Мешкова, А.В. Голубцова, К.Ф. Сорвачев. Позже пришли А.А. Диканова, М.К. Миловидова. Все проблемы решались одновременно, с неудержимым напором молодости. Организовывали практикум, формировали план научных исследований, готовили первый выпуск студентов. Он состоялся досрочно в 1941 г. – дружно начавшаяся жизнь коллектива была прервана войной.

Вскоре вышел приказ об отъезде из Москвы. С конца 1941 г. Университет в эвакуации, сначала – в Ашхабаде, затем в Свердловске. Северин в 1941–1942 гг. – заведующий кафедрой Ижевского мединститута, в 1942–1943 гг. – главный консультант-биохимик эвакогоспиталей в Свердловске. Московская жизнь

кафедры возобновилась только в конце 1943 г. Возвращение в Москву было связано с сюрпризом – помещение кафедры занято посторонней организацией, которую удалось потеснить только после длительных усилий, поддержанных деканом биофака Сергеем Дмитриевичем Юдинцевым.

Старое место заново обживалось коллективом. Возвращались с фронта сотрудники – Константин Федорович Сорвачев, Полина Лазаревна Вульфсон. Сорвачев стал первым парторгом кафедрального коллектива. Затем его сменила Полина Лазаревна Вульфсон. Их жизнь также до конца дней была связана с жизнью кафедры. Их отношения с заведующим кафедрой, известным ученым, беспартийным академиком были полны такта, достоинства, взаимного уважения, общности научных интересов. Северин, решительно не желавший связывать свою научную свободу партийной дисциплиной, принимал незыблемый тезис тех времен о «руководящей роли партии» во всех сферах жизни общества (в том числе, и в науке) как данность. Более того, добивался понимания своих целей со стороны партийных функционеров и часто привлекал их к решению множества кафедральных проблем – покупки нового оборудования, отправки в заграничную командировку беспартийных сотрудников и т.д. Сам же оставался безоговорочно беспартийным.

Формирование научно-педагогического коллектива осуществлялось Севериным на протяжении всей жизни кафедры. Из числа талантливых студентов рекрутировались аспиранты, из которых только некоторым счастливицам удавалось пустить в коллективе более глубокие корни. Коллектив (рис. 1, см. вклейку 1) рос постепенно, и в итоге составил несколько поколений исследователей, которые делали науку и на примере решения своих научных задач учили науке студентов.

По окончании войны стало очевидно, что МГУ исчерпал возможности для роста в пределах старого здания. Началось строительство новых корпусов на Ленинских Горах. В 1954 г. кафедра стала готовиться к переезду в новое помещение. Заведующий со своим заместителем Ниной Павловной Мешковой делали эскизы того, где будут расположены столы, химические тяги, раковины для мытья химической посуды. Продумывали все – даже высоту химических столов, которые специально были запланированы выше уровня подоконников. В итоге нельзя было открыть окна, не отодвинув стола – таким простым способом решалась пробле-

ма безопасности – помещения кафедры располагались на первом этаже здания.

Когда руководство факультета спросило Северина, какую площадь надо отвести для его кафедры, он ответил: «Мы имеем 4 комнаты в старом здании МГУ, при этом одной комнаты нам точно не хватает...». Решением Деканата в новом здании Биофака на Ленинских Горах для кафедры биохимии животных были выделены 2 коридора (30 комнат и 2 рекреации). Рассказывая об этом, Северин добавлял:

– И что же Вы думаете? – я оказался прав! Когда мы обосновались на этой территории, оказалось, что одной комнаты нам все-таки не хватило!

Переезд в новое здание стимулировал развитие в различных направлениях, в том числе и в расширении тематики исследований. Оно происходило параллельно повышению профессионального уровня сотрудников. С ростом достижений мировой науки возникали и новые спецкурсы для студентов. Большинство из них сохранилось до настоящего времени («Энзимология», «Биохимия мышц», «Биохимия мембран», «Кинетика ферментативных реакций», «Биоэнергетика», «Молекулярная эндокринология»), к их чтению привлекаются выдающиеся лекторы, профессионалы самой высокой пробы. Кафедра биохимии до сего дня удерживает позиции коллектива, который способен одновременно осуществлять и разнообразные современные научные исследования, и подготовку специалистов-биохимиков, сочетающих широту научных взглядов с тщательной методической подготовкой.

Удивительным было то обстоятельство, что послевоенный рост кафедры протекал на фоне глубокой изоляции отечественной науки, сохранившейся по политическим причинам до конца 1950-х гг. Еще более удивительным было то, что такая изоляция не сказалась на уровне исследований отечественных биохимиков. И к периоду международной оттепели конца 1950-х гг. научный мир с удивлением услышал на научных конференциях доклады А.Е. Браунштейна, В.А. Энгельгардта, С.Е. Северина и увидел, что эти ученые не одиноки, а окружены думающей, читающей и работающей молодежью, подготовленной на кафедре биохимии МГУ.

Начиналась кафедра с нескольких студентов. Первый выпуск – 1941 г. – составил всего 5 человек, но набор студентов

стремительно рос, и уже в 1960-е гг. составлял более 20 человек (1965 – 25 человек, 1966 – 24, 1967 – 22, 1968 – 34, 1969 – 28, 1970 – 33), так что почти за 70 лет жизни кафедры ее закончили более 1000 специалистов – целая армия биохимиков, воспитанных коллективом кафедры на ее практикумах, семинарах, курсовых и дипломных работах и, конечно, на лекциях ее бессменного заведующего.

В работе по созданию кафедры незаменимым помощником Северина оставалась Нина Павловна Мешкова, бывшая надежной опорой во всех начинаниях С.Е. Северина (рис. 2, см. вклейку 1). Вместе с Мешковой Северин создал «Практикум по биохимии» (1950), выдержавший несколько изданий, и выросший в итоге по объему в три раза, а по числу авторов – более, чем в десять раз. Последнее издание Практикума по биохимии представляет собой толстую книгу, написанную несколькими десятками его сотрудников; она отредактирована Севериным совместно с Г.А. Соловьевой (Северин, Соловьева, 1989).

Методической подготовке специалистов С.Е. Северин уделял огромное внимание. На кафедре был создан Большой биохимический практикум – это создало условия для подготовки специалистов высокого класса. Студентам на практикуме преподаватели давали задачи, связанные с темами собственных исследований. С.Е. Северин старался, чтобы все вновь возникающие направления биохимии не только исследовались на кафедре, но и были предметом первых научных изысканий студентов.

Практикум состоял из двух больших частей (Северин, 1989). Первая часть включала несколько разделов. Во вводном разделе вновь приходящих студентов обучали основам физико-химического анализа, расчетам и приготовлению растворов, основным биохимическим методам, работе на измерительных приборах. В каждом из последующих разделов («Превращения углеводов и жиров», «Азотистый обмен», «Энзимология», «Биоэнергетика»), студенты выполняли по одной из соответствующих задач под руководством кого-либо из сотрудников и представляли научный отчет по задаче. За этот период студенты успевали не только освоить стиль биохимических исследований, но и *познакомиться с направлениями исследований сотрудников кафедры и с индивидуальными особенностями их работы.*

Вторая часть практикума отводилась для выполнения самостоятельной научной задачи в любой выбранной области биохимии.

мии, разрабатываемой на кафедре. Это была курсовая работа, для которой *элемент научной новизны был обязательным*. Таким образом, к диплому студенты приступали вооруженными не только теоретическими знаниями, но и методическими приемами. Надо сказать, что современный биохимический практикум не сильно отличается от прежнего – введен лишь раздел «Иммунохимия», да время, отведенное на курсовую работу, увеличилось до размеров целого семестра.

Современные студенты не знают, с чем связано имя Сокслета, могут только догадываться, для чего применялся аппарат Баркрофта. И ни за что не согласятся определять дезаминирование по количеству аммиака, улавливаемого в чашках Конвея. Даже если их и восхитит изящная простота сосуда Варбурга, придуманного им для манометрического определения тканевого дыхания, в лучшем случае они вспомнят, что именно с его помощью Г. Кребс выяснил последовательность превращения субстратов в цикле трикарбоновых кислот, получив за это позже Нобелевскую премию.

Давным-давно манометрические методы измерения тканевого дыхания сменились потенциометрическим способом определения концентрации кислорода, а ему на смену пришли проточная цитометрия и конфокальный микроскоп, имеющие дело с индивидуальными клетками...

Темпы совершенствования биохимических методов в XX в. были исключительно велики. Каким же должен быть научный потенциал руководителя, чтобы не только принять эти темпы и к ним приспособиться, но и использовать новые приборные возможности так естественно, как будто он к ним был готов еще до их изобретения. И поразительно – никакого консерватизма! Напротив, он использовал все свои возможности для оснащения лаборатории сверхновыми приборами и методическими приемами.

Так и получилось, что С.Е. Северин начинал организацию научных исследований, когда аппарат Варбурга был вершиной точности биохимических измерений, а завершая – требовал использования в научных исследованиях самых передовых технологий. И этот человек принимал новое так естественно, что оно никогда не вступало в противоречие с его старым опытом.

К 1970-м гг. стала отчетливо видно, что на кафедре Северина представлены основные направления современной биохимической науки. По широте охвата научных проблем, глубине прово-

димых исследований, уникальному соединению учебного процесса с профессиональным уровнем исследований кафедра превратилась в современный научно-исследовательский и учебный центр, далеко выйдя за пределы биохимии животных. В этой связи в 1973 г. она была переименована в кафедру биохимии.

В 1976 г. С.Е. Северин добился разрешения на организацию при кафедре биохимии Биологического факультета МГУ проблемной лаборатории химии ферментов. Ее заведующим стал сын С.Е. Северина – доктор химических наук профессор Евгений Сергеевич Северин. Он руководит этой лабораторией по сей день, и лаборатория широко известна значительным научным и практическим вкладом в биохимию клетки. Надо подчеркнуть, что она не стала бы центром кристаллизации современных научных идей и их практического воплощения, если бы не энтузиазм людей, стоявших у истоков этого «проекта» – Т.В. Буларгиной, И.Д. Бобрускина, В.А. Ткачука, Н.Б. Гусева.

Сразу после организации лаборатории в ней стали активно проводиться исследования роли циклических нуклеотидов в регуляции активности мультиферментных комплексов, участия различных протеинкиназ в клеточном цикле и в сократительном процессе. В лаборатории развивались новые идеи, росли кадры высокого класса. Благодаря усилиям Т.В. Буларгиной и А.Г. Катрухи было налажено получение антител к белкам-маркерам злокачественных клеток и сердечно-сосудистых патологий. Эти исследования привлекали интерес студентов, создавали им дополнительные возможности знакомства с проблемами биохимической иммунологии.

Лаборатория расширила приборные возможности коллектива кафедры и сделала еще многограннее профессиональную подготовку студентов. С этой лабораторией и сегодня связано совершенствование подготовки специалистов-биохимиков. Сотрудники лаборатории проводят практикум по молекулярной иммунологии, включают студентов в программу собственных исследований, приобщая их к решению научных проблем биохимической иммунологии.

В течение своей долгой научной деятельности академик С.Е. Северин организовал несколько научных коллективов, при этом некоторые существовали одновременно. Это в основном относится к его академическим лабораториям. В качестве академика АМН СССР он руководил лабораторией биохимии (в Инсти-

туте экспериментальной биологии), позже переведенной в Институт фармакологии и химиотерапии АМН СССР (1955–1975). Став академиком АН СССР, в 1969 г. он организовал группу энзимологии, которая вначале была приписана к Институту органической химии, а затем – к Институту биохимии (Болдырев, 2007). При этом сотрудники этих разных возглавляемых им подразделений чувствовали себя как единый коллектив, не испытывая ни конкуренции, ни вражды друг к другу. Напротив, мы даже не воспринимали себя сотрудниками разных институтов – нас разъединяла только ведомость, по которой мы получали зарплату... А для него мы все одинаково проходили по одному ведомству – «ведомству науки», общались между собою без всяких административных преград, и открыто обсуждали свои научные успехи, неудачи и планы.

Распространение «университетской вольницы» на сотрудников академических институтов часто ставили в упрек Северину, культивировавшему у своих сотрудников ощущение научной свободы, которого опасались многие руководители, оберегая свой авторитет.

Главной научной проблемой, которой С.Е. Северин посвятил свою творческую жизнь, было исследование биохимических основ жизнедеятельности. Он был исключительно чуток ко всему новому. Исследования в области *молекулярной биоэнергетики* он всячески стимулировал уже в 1950-е гг., поощряя оригинальные исследования, начатые В.П. Скулачевым (вначале в качестве дипломника и аспиранта, а затем – руководителя лаборатории и директора Института физико-химической биологии).

Позже В.П. Скулачев блестяще описал эту атмосферу в своей книге «Аккумуляция энергии в клетке» (Скулачев, 1968). Это были захватывающие по интриге попытки найти несуществующий (кто же знал?) интермедиат $X-P$, промежуточное макроэргическое соединение, находящееся между потенциалом митохондриальной мембраны и образующимся из него аденозинтрифосфатом. И тогда В.П. Скулачев предложил простую и изящную гипотезу – интермедиат, соединяющий два явления, не могут найти просто потому, что им является АДФ, и соединение $X-P$ фактически представляет собой АДФ-Р, то есть АТФ.

Скулачев вспоминал: «В 1949 г. американцы Э. Кеннеди и А. Ленинджер доказали, что изолированные митохондрии печени крысы способны на главное – они окисляют вещества кисло-

родом и за счет получаемой таким образом энергии синтезируют АТФ. Спустя шесть лет тот же опыт повторил на кафедре биохимии животных МГУ дипломник из ГДР Г. Шарфшверт. Мне, студенту третьекурснику, надо овладеть его ремеслом, ведь через год он уедет в Берлин вместе со всеми секретами этого тонкого опыта... Профессор С.Е. Северин узнав, что вслед за Шарфшвертом я освоил заокеанскую методику, попросил применить ее к другому объекту – вместо печени крысы надо было взять печень голубя. План моего руководителя состоял в том, чтобы воспроизвести на мышечных митохондриях окислительный синтез АТФ, уже описанный для печени, и посмотреть, не будет ли регулироваться этот процесс карнозином и анзерином – двумя специфичными для мышц веществами с неясной биологической функцией, открытыми его учителем В. Гулевичем в начале века.

Я выделил митохондрии из голубиных мышц и, поколдовав с растворами для сосудов Варбурга, вскоре получил синтез АТФ, сопряженный с окислением одной из карбоновых кислот – пировиноградной. Тогда я взял аскорбиновую кислоту, которая в опытах на печеночных митохондриях тоже окислялась сопряженно с образованием АТФ. К моему удивлению, окисление этого второго вещества протекало без синтеза АТФ.

Я повторил опыт с митохондриями печени в условиях, идентичных тем, что были подобраны для мышцы, и вновь получил убыль фосфора как с пировиноградной, так и с аскорбиновой кислотами. Новый опыт с мышцей – и опять тот же странный результат: с одной стороны дыхание и фосфорилирование, а с другой – такое же (по скорости) дыхание, но никакой убыли фосфата.

Проще всего мое наблюдение было бы отнести в разряд артефактов, то есть всех тех многочисленных явлений, которые отсутствуют в живой природе и создаются искусственно в условиях биологического эксперимента. Как говорится, снявши голову, по волосам не плачут. Убили животное, искромсали, размозжили его ткани, так стоит ли удивляться, что один из механизмов жизнедеятельности работает теперь в каком-то неполноценном режиме, когда при сжигании пищи в митохондриях энергия еще освобождается, но уже не используется для производства АТФ.

Мне шел тогда двадцать второй год. Опыт с двумя кислотами, по-разному окислявшимися в митохондриях голубиных мышц, был первым моим новым наблюдением: ведь раньше никто таких

экспериментов не ставил. В этом нетрудно было убедиться, так как работы по энергетике митохондрий в то время проводились всего в нескольких лабораториях, и собрать литературу по исследуемому вопросу не составляло большого труда. И что же, мое первое наблюдение – артефакт?

С этим унижительным, как мне казалось, выводом, я никак не мог примириться. Не торопил меня подписаться под таким заключением и профессор Северин. Он снисходительно наблюдал мой энтузиазм, сопутствовавший началу работы, а потом разочарование нелепым результатом.

– Корень учения горек, а плод-то, Володя, поверьте мне, кислый! – сказал руководитель однажды, когда я вновь пришел к нему с очередным вариантом опыта, принесшим все тот же неутешительный итог. Два вещества окисляются одним и тем же путем, но с разным результатом. Бред!

А что, если биохимики, изучая митохондрии, недосчитались еще одного окислительного пути? Если дыхательных цепей не одна, а две? Или цепь одна, но работать она может в двух режимах, из которых только один сопряжен с синтезом АТФ?

Так возникла мысль, которую я впоследствии назвал гипотезой о двух путях окисления» (Скулачев, 1985).

Сквозь описание проводимых экспериментов в книге В.П. Скулачева отчетливо проступает праздничная атмосфера научного творчества – такое состояние праздника науки Сергей Евгениевич ухитрялся распространять на всех, с кем он работал.

В 1960-е гг. С.Е. Северина заинтересовала проблема мультиферментных комплексов, как *способа организации клеточного метаболизма*. Его сотрудники выделили и детально описали пируватдегидрогеназный комплекс и продемонстрировали функциональную роль этого надмолекулярного образования; это был пример, иллюстрирующий возникновение новых функциональных свойств белков в результате создания олигомерных агрегатов).

Неоднократно получалось, что С.Е. Северин, ученый-теоретик, всегда подчеркивающий, что заниматься практическим применением науки – не его дело, оказывался у истоков нескольких весьма важных прорывов науки в практику.

Первое, о чем надо упомянуть, это выполненный им и его сотрудниками на базе лабораторий в III Московском медицинском институте и в Институте гематологии еще в довоенный период (1931–1941) цикл исследований по консервированию крови.

Эти исследования позволили выявить мощное стабилизирующее действие глюкозы и адениловых нуклеотидов, приводящее к удлинению сроков хранения крови на 10–15 сут! Это был бесспорный вклад в науку и явная практическая значимость – начавшаяся вскоре Отечественная война показала всю своевременность этой работы.

Еще один пример связан с успешными исследованиями талантливой ученицы С.Е. Северина Марии Николаевны Кондрашовой, затратившей много усилий, чтобы выяснить механизмы биологического действия янтарной кислоты. Эти исследования профессора Кондрашовой С.Е. Северин также активно поддерживал, что и явилось одной из причин успеха – сейчас янтарная кислота в качестве пищевой добавки нашла широкое применения в практической медицине (Кондрашова, 1996). В этом – весь Северин, сумевший разглядеть в предмете «чистой» науки самый перспективный и безопасный аспект современной биотехнологии – *биотехнологии природных соединений*, воспринимаемых организмом в качестве естественных компонентов собственных тканей. Такие счастливые находки в биоэнергетике, нейрохимии, клеточной биологии делали его ученым, опережающим свое время, притягивающим к нему учеников и соратников...

Не менее демонстративный пример прозорливости С.Е. Северина связан и с исследованием биологической роли карнозина и других гистидинсодержащих соединений. Он стоял у истоков научной проблемы, поставленной В.С. Гулевицем. Северин впервые получил доказательство биологической значимости карнозина, описав феномен, по праву носящий в научной литературе его имя. Он неутомимо направлял исследования своих учеников для накопления необходимых данных, характеризующих биологическую активность карнозина (см. гл. 4). Северин всегда подчеркивал, что эти исследования выросли из трудов его учителя – Владимира Сергеевича Гулевича.

Глубокое уважение к учителю С.Е. Северин пронес через всю свою жизнь. К 20-летней годовщине смерти Гулевича Северин осуществил издание его избранных трудов (Гулевич, 1953). В 1967 г. (к столетию своего учителя) С.Е. Северин вместе с другими учениками Владимира Сергеевича организовал научную конференцию, посвященную его имени. На конференции были заслушаны научные доклады С.Е. Северина, Ю.А. Овчинникова, С.Р. Мардашева, Л.М. Броуде, Г.В. Дервиза.

Научные выступления перемежались воспоминаниями учеников Владимира Сергеевича – Ю.М. Гефтер, А.Н. Паршина, И.С. Яичникова, А.Н. Рево. Особое внимание было уделено новым данным, характеризующим биологическое значение карнозина, прозвучавшим в докладах О.В. Добрыниной, Е.И. Королевой, Н.П. Мешковой, Е.В. Петушковой, И.М. Бочарниковой, А.А. Болдырева. Конференция привлекла внимание научной общественности, университетского студенчества, демонстрацией связи научных поколений, объединенных исследованием проблемы биологической роли карнозина (Мешкова, 1968).

Конференция проходила в студенческой аудитории (угол Моховой и бывшей Большой Никитской, переименованной в ул. Герцена), стены которой помнили лекции Гулевича. Теперь по другую сторону этих стен на углу дома № 4 по улице Герцена (теперь вновь Большая Никитская) находится памятная доска, увековечившая имя профессора МГУ, основоположника отечественной биохимической науки, Владимира Сергеевича Гулевича. В том же году по предложению Северина Президиум АМН СССР утвердил положение о ежегодной премии имени В.С. Гулевича на лучшее научное исследование. Первая премия (1968) была присуждена научному коллективу, возглавляемому С.Е. Севериным (С.Е. Северин, Н.П. Мешкова, А.А. Болдырев).

К юбилейным дням С.Е. Северин вместе с Л.С. Броуде и Г.В. Дервизом написал детальный очерк, посвященный научной деятельности В.С. Гулевича (Броуде и соавт., 1968), анализирующий корни, из которых вырастала отечественная биохимическая наука. Два аспекта творческой деятельности Гулевича выпукло обрисованы в этом очерке: его основополагающий вклад в развитие и становление биологической химии в нашей стране и заложенные им основы медицинской (клинической) биохимии. Существенный научный вклад Владимира Сергеевича Гулевича в биологическую химию объяснялся сочетанием в его научном стиле физико-химических аналитических подходов с умением постоянно держать в поле зрения физиологическое значение изучаемых явлений жизнедеятельности и теснейшую связь с клиникой.

В цитируемом очерке авторы подчеркивали: «У Владимира Сергеевича была постоянная связь с клиникой и клиницистами. Можно сказать, что В.С. Гулевич служил связующим звеном между химиками и клиницистами. Клиницисты шли к нему за разрешением многих затруднительных вопросов, а он отнюдь не

замыкался в исследованиях, представляющих только теоретический интерес, но с готовностью вникал во все трудные вопросы, которые в клинике нельзя было решить без помощи биохимической компетенции. Крупнейшие терапевты того времени углубляли свои знания в области биохимии в лаборатории медицинской химии у В.С. Гулевича.

Если попытаться найти черты, общие для всех работ В.С. Гулевича, для всей его научной деятельности, то следует назвать целеустремленность, последовательность и широту замысла, и притом полную ясность в постановке задачи и границ достижения в каждой избранной области.

Можно только поражаться, как много В.С. Гулевич успел сделать для решения интересовавших его вопросов. И в этом большую роль сыграло сотрудничество многочисленных его учеников, на систематическую химическую подготовку которых он положил очень много труда.

Эта подготовка слагалась из предварительного стажу, проходившего под непосредственным руководством В.С. Гулевича и состоявшего из теоретического и практического изучения качественного и количественного (весового и объемного) анализа, практикума по синтезу органических препаратов и элементарного органического анализа. Затем следовало прохождение у соответствующих специалистов курса высшей математики в объеме, нужном для химиков, теоретического и практического курсов физической и коллоидной химии и практикума по кристаллографии (главным образом, умение исследовать кристаллы в поляризационном микроскопе). После такой подготовки приступали к научно-исследовательской работе, обычно сначала по органической, а затем по биологической химии.

В.С. Гулевич придавал очень большое значение качественному анализу, так как его теоретическое и практическое изучение должно было приучить химически мыслить и находить правильный путь для разделения сложных смесей, с чем должен столкнуться каждый исследователь в гораздо более сложных условиях в биологической химии. Решение задачи по качественному анализу у В.С. Гулевича являлось испытанием и для лиц, уже имевших химическое образование и желавших работать под его руководством.

Исследования самого В.С. Гулевича отличались безукоризненной тщательностью, точностью и экспериментальным мас-

терством. Написанные им работы характеризуются ясностью изложения, объективностью выводов, щепетильной научной честностью и беспристрастностью. В.С. Гулевич умел научить своих учеников тому, как надо вести научную работу в любой области, в которой они пожелали бы в дальнейшем испытать свои силы. Не вызывает удивления поэтому, что из лаборатории В.С. Гулевича выходили люди, работавшие по проблемам аналитической и физической химии, по проблемам катализа, по органическому синтезу, общей и теоретической биохимии, промышленной и клинической химии и т.д.

Школа, полученная в Медицинской химической лаборатории, оставляла неизгладимый след и оказывала влияние на всю последующую деятельность научного работника и педагога, независимо от его специализации. Роль В.С. Гулевича как одного из основоположников биохимии в Советском Союзе очень значительна, и имя его прочно вошло в историю отечественной науки» (Броуде и соавт., 1968).

Не удивительно, что в стиле научной деятельности Сергея Евгеньевича тесно переплелись те же самые принципы.

При оценке научного наследия С.Е. Северина приходится часто слышать вопрос, – а каким таким особым вкладом в науку отмечена научная деятельность этого ученого, кроме его беззаветной любви к карнозину? На самом деле он удивительным образом умел так распределять свое внимание между общественной и организационной деятельностью и своим служением науке, что позволял себе роскошь отдаваться только тому делу, которое привлекало его творческое внимание. Этим и покорила его проблема биологического значения карнозина – это была образцовая, явная, притягательная «загадка природы». Природа бросила вызов – Северин его принял. Этим и объяснялась его неостывающая любовь к этой проблеме... Однако не единственная. В его творческой биографии много других, не менее ярких страниц.

Исследование карнозина переплеталось в планах Северина с разработкой других ключевых проблем биологической химии. Параллельно его коллектив исследовал большинство ферментов гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, свойства металлоферментов, особенности энергетического обмена сердца, организацию и функционирование мультиферментных комплексов.

Не будет ошибкой утверждать, что научные интересы Северина и руководимого им коллектива определялись развитием ми-

ровой науки, и ее достижения стимулировали формирование новых направлений исследования. В 1950-е гг. в руководимом им коллективе получили научное признание: исследования обмена веществ при Е-авитаминозе (Н.Н. Зайцева); особенности гликолиза в сердечной мышце при стенозе аорты (М.Ф. Вялых) и экспериментальном миокардите (Л.А. Цейтлин, А.М. Зубовская); выяснение действия фармакологических препаратов на аэробное фосфорилирование в сердце (М.Н. Кондрашова); механизм действия дегидрогеназы 3-фосфоглицеринового альдегида (Н.К. Наградова), пируватдегидрогеназы (С.В. Шестаков), транскетолазы (Г.А. Кочетов); выяснение особенностей аминокислотного обмена при экспериментальной денервации мышц (В.И. Телепнева). Когда в клинике проходил испытание препарат, поддерживающий работу сердечной мышцы (кордиамин), сотрудники Северина А.М. Зубовская и Л.А. Цейтлин с энтузиазмом включились в многоплановые эксперименты, характеризующие биологическое действие этого препарата.

В 1960-е гг. на кафедре начались пионерские работы по изучению ферментов синтеза ацетилхолина (И.А. Попова, Лю-Шусень, В. Артение). Впервые был охарактеризован фермент НАД-киназа, фосфорилирующий молекулу НАД (В.И. Телепнева, Л.А. Цейтлин). Е.А. Мишукова продемонстрировала важность структурной организации клетки для работы ферментов гликолиза (Северин и соавт., 1968). Мощным фронтом развернулось оригинальное исследование сопряжения окисления с фосфорилированием в митохондриальной дыхательной цепи (В.П. Скулачев и его сотрудники).

В последние десятилетия жизни Сергея Евгеньевича кафедра стала единственным местом приложения его творческой энергии и реализации его научных идей. В этот период в совершенстве проявился его индивидуальный стиль руководства научными поисками сотрудников – никакого диктата, навязывания своего видения пути экспериментов, всестороннее обсуждение возможного значения полученных результатов и высказывание своего мнения только после исчерпывающего изложения мнения собеседника... Удивительно ли, что в этот период многие публикации сотрудников выходили без подписи С.Е. Северина – он подразумевался не только автором статьи, но и «создателем» самого учебного – какое уж тут соавторство!

В 1970-е гг. жизнь кафедры ознаменовалась новыми результатами. И.М. Бочарникова и Е.В. Петушкова осуществили коли-

чественное описание работы актомиозиновой и миозиновой АТФаз, обосновав кинетическую модель активации актином миозиновой молекулы. Н.К. Наградова и В.И. Муронец охарактеризовали дегидрогеназу 3-фосфоглицеринового альдегида как олигомерный комплекс. Г.А. Кочетов и П.П. Филиппов на примере транскетолазы описали общие свойства металлоферментов. Т.Ю. Липская и Л.В. Белоусова всесторонне анализировали свойства креатинкиназы. Е.С. Северин, Т.В. Буларгина, И.А. Гроздова, В.А. Ткачук и их сотрудники начали успешные исследования роли циклических нуклеотидов и протеинкиназ в регуляции жизни клетки. Решающие успехи были достигнуты в раскрытии биологической роли гистидинсодержащих дипептидов (см. гл. 4).

В 1980-е гг. систематические исследования регуляторных белков мышц привело Н.Б. Гусева к открытию нового фермента, тропонин С киназы (АТР-протеин фосфотрансфераза, ЕС 2.7.1.37), осуществляющего фосфорилирование N-концевого серина (Gusev et al., 1980). А.М. Рубцов осуществил фундаментальное исследование Са-насоса саркоплазматического ретикулула, описав ранние этапы инициации сокращения, связанные с выбросом ионов кальция из ретикулула в ответ на возбуждение (Рубцов, 1982). А.А. Болдырев и О.Д. Лопина провели систематические исследования олигомерной структуры Na/K-АТразы и, сопоставляя кинетические и структурные характеристики этого фермента, пришли к утверждению о том, что олигомерная организация Na/K-АТразы является основой для ее регуляции липидным окружением (Болдырев и соавт., 1985). В.И. Буник и В.Г. Гомазкова сделали необычайно интересное наблюдение о неэквивалентности активных центров в олигомере α -кетоглутаратдегидрогеназы, послужившее стимулом для выяснения особенностей функционирования олигомерных белковых комплексов (Буник, Гомазкова, 1985). В этот же период Н.Ю. Гончарова успешно исследовала физиологические свойства изозимов гексокиназы (Гончарова, Мунтян, 1986). Характерно, что все эти исследования не оборвались с уходом С.Е. Северина из жизни, а были продолжены их авторами, которые активно работают в науке и в настоящее время.

Реализация столь обширных планов привела к накоплению реальных биохимических знаний – это была живая ткань науки, послужившая основой для понимания всей сложности метаболи-

ческих превращений в живых организмах. К концу XX в. кафедра биохимии МГУ по объему и широте проводимых исследований, детализации получаемых результатов и профессиональному уровню сотрудников фактически могла выдержать сравнение с современным институтом биологического профиля. В работах ее коллектива все более отчетливо выявлялся сдвиг интересов с позиций «классической биохимии» в область клеточной биологии. В этом отношении воспитанный Севериным коллектив оказался прекрасно подготовлен к наблюдаемым сейчас изменениям в мировой науке, характеризующимся переходом от изучения свойств очищенных белков или отдельных клеточных структур к биохимическому исследованию живых клеток или их совокупности.

Проводимые сотрудниками Северина исследования, охватывавшие широчайшие горизонты науки, одновременно использовались для привития студенческой молодежи не только навыков профессиональной работы, но и вкуса к научному исследованию. Благодаря вовлечению студентов в процесс научного поиска формировались точки роста биохимической науки завтрашнего дня. Молодых специалистов приучали не только к решению научных проблем, но и к умению находить это проблемы в хаосе случайных наблюдений.

В дни празднования 50-летия кафедры Северин писал, подводя итоги (Северин, 1989): «За время своей жизни и роста кафедры превратилась в учебно-методический и научный центр энзимологии, где многие сотрудники оформились в оригинальных самостоятельных ученых. В рамках общего научного плана исследований, посвященных выяснению путей образования и расщепления богатых энергией фосфорных соединений (главным образом, АТФ), они успешно решают различные энзимологические проблемы. В их числе – функционирование мультиферментных комплексов (Н.К. Наградова, В.И. Муронец, Л.С. Хайлова), характеристика регуляторных белков мышечной ткани (Н.Б. Гусев), механизм аллостерического действия АТР на миозиную АТФазу (Е.В. Петушкова), принципы организации и функционирования индивидуальных ферментов (Г.А. Кочетов, В.И. Телепнева, В.С. Гомазкова, П.Л. Вульфсон, Т.Ю. Липская, Н.Ю. Гончарова, Л.В. Белоусова)».

Объективным свидетельством мирового уровня проводимых на кафедре исследований явились все более частые публикации сотрудников в международных биохимических журналах. Из сот-

рудников Северина первым, изменившим стереотип сложившихся представлений о публикации работ только в отечественных журналах, был, вероятно, В.П. Скулачев с его публикацией в «Nature» (Skulachev, 1963). Затем сотрудники кафедры стали «осваивать» и другие международные журналы – «Comparative Biochemistry and Physiology», «Biochimica et Biophysica Acta», «Biochemical and Biophysical Research Communications», «FEBS Letters», «Biochemistry», «Analytical Biochemistry», «Biochemical Journal», «Biochemistry International», «Journal of Biological Chemistry».

За длительный период своей жизни кафедра воспитала целую плеяду крупных ученых, которые, и покинув кафедру, до сих пор не потеряли научных и человеческих связей с кафедральным братством (В.П. Скулачев, В.А. Ткачук, С.В. Шестаков, В.А. Гвоздев, Л.Л. Киселев, Ю.А. Владимиров, С.Э. Шноль, М.Н. Кондрашова).

Истинным показателем притягательности коллектива для сотрудников являются праздники. На кафедре это были традиционные новогодние елки. Не сказать, чтобы мы блистали актерскими талантами или сочинительскими способностями. Но нас сближали общие проблемы, которые и давали пищу для многочисленных розыгрышей и шуток. Иногда в кафедральной самодетельности отзывался какой-то особо чувствительный нерв. Перед самым переездом кафедры в новое здание на Ленинские Горы на новогоднем празднике выпускниками кафедры было исполнено душещипательное обращение к Сергею Евгеньевичу на мелодию известного романса – “Не искушай меня без нужды”:

– Зачем Вы вновь, Сергей Евгеньич, пленили курс очередной,
Чтобы предав его забвенью, оставить будущей весной.
Не обрекайте ж на страданья, нас выпуская в хладный свет,
Нам не под силу испытанья разлуки сей на много лет.
Волшебной ночью новогодней внемлите нашим Вы мечтам, –
Ведь в новом зданьи посвободней, ужель не хватит места нам?
Мы б за науку дружно взялись, и с ней сражались до седин,
И всюду б нами открывались и карнозин, и анзерин.

Часто звучали проблемы практикума и его задач, требующих навыка и точности. Когда В.П. Скулачев в рамках практикума по препаративной биохимии выделил карнозин, полученные кристаллы его так восхитили, что он показывал их всем сотрудникам кафедры. В ответ ему преподнесли «оду»:

– Что наша жизнь? – лишь миг один. Зачем же в этот миг скучать?
Уж лучше чистый карнозин пудами будем получать!

Как-то на «елочном празднике» была сочинена и представлена «опера» на темы Большого практикума. В одной из сцен, посвященных определению убыли аммиака в процессах аминирования, тоскующий баритон в образе князя Игоря исполнял арию, начинающуюся словами:

– Куда ж ты, убыль прежняя девалась?...

После возвращения В.А. Энгельгардта в составе правительственной делегации из поездки в Индию весь состав кафедры собрался, чтобы услышать его впечатления о необычной поездке. Организатором встречи была Нина Павловна Мешкова. Владимир Александрович рассказывал и о необычных традициях уивать почетных гостей гирляндами роз, и о неожиданной просьбе из зала в Президиум, где сидели гости, – спеть русскую песню (члены делегации, не готовые к такому повороту событий, вынуждены были неслаженно запеть «Широка страна моя родная», и со словами, как отметил Владимир Александрович, была большая проблема). Постепенно отчет о поездке перешел в обмен стихотворными экспромтами, и Владимир Александрович, поднимая бокал, произнес:

– Осталось в бокалах немного вина, –
Да здравствует Нина Пав-лов-на!

Сергей Евгениевич не остался в долгу:

– Прозвучал стихов заздравный хор,
О, любовь моя, Энгель–дранат–Тагор!

Некоторые стихотворные экспромты долго цитировались в обыденной жизни кафедры. После защиты кандидатской диссертации первым аспирантом кафедры биохимии животных Еленой Алексеевной Мишуковой ей преподнесли длинный стих, 2 строки из которого стали кафедральной цитатой:

– Ум через очки сияет,
Кандидата украшает!

В период, когда в телевизионных передачах «Кабачка 13 стульев» дурачились популярные актеры, кафедральные острословы пародировали героев этой передачи, оживляя сюжет местными проблемами. Душою капустников была Риммочка Бирнова, незаменимый секретарь Сергея Евгениевича. С.Е. Северин

живо реагировал на происходящие на сцене события, был их активным участником. Вообще на этих праздниках царила свобода остроумия и общая раскованность. Сергей Евгениевич говорил, что это напоминает ему игру молодых лет «Дерзость и комплимент», когда высказывание говорящего можно было воспринять двояко, и истинный смысл усиливал (а иногда зачеркивал!) внешнее, лежащее на поверхности значение фразы. Эта игра требовала особого такта, чтобы в погоне за остротой сюжета не перешагнуть границы дружелюбия.

Однажды студенты упросили Северина исполнить функции Деда Мороза. Среди разных подарков был сюрприз – кукла-лаборант, которого с прозрачным намеком – одного на всю кафедру – студенты подарили кафедре. Заведующий кафедрой стал тут же «делить» этого лаборанта на всех сотрудников – кому руку, кому ногу, кому – туловище. С нетерпением ждали – кому же Северин подарит голову?... Выбор был удачным и не обидным.

Часто вручение призов новогодней лотереи было поводом высказать пожелание «с намеком». Так, подарок Наталье Константиновне Наградовой, в то время активно работавшей над проблемами карнозина, сопровождался словами:

– Раскрыть нам тайну карнозина
Должна Наталья Константиновна!

А вручение игрушечной лошадки появившемуся наконец на кафедре лаборанту Нине Шорниковой происходило с повышенным энтузиазмом:

– Какая дивная картина в биохимической среде:
Витают Шорникова Нина, держа Пегаса на узде!

Сергей Евгениевич сопровождал вручение призов своими пожеланиями, которые были нам дороже самих подарков. Видно было, что такие собрания и ему доставляют искреннее удовольствие.

Единый коллектив кафедры состоял из рабочих групп, внутри которых устанавливались не только деловые, но и дружеские отношения. Пример такого сочетания виден в стихотворном экспромте, сочиненном стажером одной из таких групп, включающей в себя аспиранта Елену Петушкову (олимпийская чемпионка по выездке), Ирину Михайловну Бочарникову, выступавшую постоянным защитником студентов от всяческих нападок, и упо-

минавшуюся выше Елену Алексеевну Мишукову:

Три грации

Три грации трудятся день изо дня:
Одна на скаку остановит коня,
Вторая от бед охраняет меня,
А третья меня учит правильно жить...
Ну как же мне вас всех троих не любить!

Любили посещать кафедральные праздники выпускники кафедры прошлых лет. Однажды был устроен капустник под девизом: «Крутись Фортуны колесо! Бегут мгновенья нашей жизни... И хоть стареем мы лицом, но вечной молодостью брызжут воспоминанья о былом!». Один из выпускников кафедры «25-летней давности» принес стихотворный подарок, обращенный к своим сокурсникам:

Скажи-ка, дядя, ведь недаром ты стал уже больным и старым,
И часто мучает одышка, и рюмка водки – это слишком!
Скажите, дорогая тетя, а Вы меня... не узнаете?
И мы толпимся в коридорах, где жив воспоминаний шорох,
Где ходит до сих пор живой П.В. Матекин – Боже мой!
Да и вчерашней молодежи, что вылезала вон из кожи,
Никто, пожалуй, не найдет... Смотрите, Вехов вон идет!
А вот шустрее молодого идет сама Т.П. Сизова!
Не обеднел наш факультет за череду прошедших лет!
И Тихомиров так же молод, как закаленный в горне молот,
Но стольких нет... Как многих нет за череду прошедших лет.
Промчалось 25 уж лет!
И только кафедральный плот непотопляемо плывет –
Успеха нашего оплот!
Я жизнью сильно не обласкан, не получал значков на лацкан,
И похвалям не доверял. Но к биофаковским дверям
Я буду вечно приходить, пока достанет сил открыть!...

Традиция елочных капустников и сейчас процветает на кафедре. Организация новогодних праздников стала прерогативой студентов 4 курса. Эти праздники сопровождаются современным пиротехническим оснащением и компьютерной графикой, но остаются такими же теплыми и семейными, какими были при Сергее Евгениевиче.

С.Е. Северин занимал место заведующего кафедрой более полувека, по собственной инициативе передав его в 1990 г. своему ученику профессору А.Д. Виноградову.

После ухода С.Е. Северина из жизни кафедра пережила не-

легкое время. Оно совпало с трагической переоценкой общественных ценностей в нашем обществе, с резким ограничением возможностей государства поддерживать фундаментальные исследования. Подготовка кадров высшей квалификации продолжалась на прежнем высоком уровне благодаря определенной «инерции» – коллектив был просто не в состоянии «понижить планку» требований к собственной научной и педагогической деятельности.

Тем не менее, снизился приток молодежи на кафедру. Молодые специалисты, заканчивающие кафедру, стали активно приглядывать себе позиции за рубежом. Стали ли они там счастливее? – вряд ли. Но научная эмиграция из России позволила ее ученым сохранить свой персональный научный потенциал. Одновременно массовая «миграция» молодых биохимиков продемонстрировала, что профессиональная подготовка научной молодежи в России продолжает оставаться на высоком уровне и соответствовать международным стандартам, невзирая на перемещение интересов международной науки в сторону клеточной биологии и биотехнологии.

На смену А.Д. Виноградову в качестве заведующего кафедрой в 2002 г. пришел другой ученик С.Е. Северина – профессор Н.Б. Гусев. То, что коллектив не только успешно решает научные задачи, но и модернизирует Биохимический Практикум, обновляет методическое оснащение, вновь привлекло на кафедру студентов: вырос конкурс. Международные связи кафедры позволяют все чаще командировать научную молодежь в зарубежные лаборатории, предоставляя им возможность решать отдельные научные задачи без утраты связей с кафедральным коллективом. В какой стране эти будущие ученые найдут свое место в науке – в определяющей степени будет зависеть от перспектив развития отечественной науки...

Глава 4

Карнозин

Природа – Сфинкс, и тем она верней
Своим искусом губит человека,
Что, может случиться, никакой от века
Загадки нет и не было у ней.

Тютчев

Проблема карнозина возникла в биологической науке на рубеже XIX и XX вв., и В.С. Гулевич имел к ней непосредственное и прямое отношение. Блестящая защита диссертации «О холине и нейрине. Материалы к химическому исследованию мозга» (1896) давала ему право на заграничную командировку. И когда перед Гулевичем встал вопрос – куда? – он без колебаний решил – в Германию, в Марбург.

Германия конца XIX в. находилась на взлете достижений органической химии. Закладывались будущие успехи химической промышленности, которые в следующем столетии прославят имя Круппа, создадут такие гиганты, как «IG Farbenindustrie», «Boeinger Ingelheim Pharma GmbH&Co». Творцами будущих достижений были ученые, и, может быть, крупнейший из них – Юстус Либих.

Либих был выдающимся естествоиспытателем – он открыл закон минимума, согласно которому при ограничении питательных веществ недостаток одного лимитирует усвоение организмом остальных соединений, даже взятых в избытке.

Либих был выдающимся организатором – он заложил основы количественного анализа, создал ряд собственных аналитических приборов, впервые применил кафель для покрытия не только полов и стен, но и лабораторных столов, что положительным образом повлияло на точность количественного анализа.

Либих был основателем европейской школы химиков-аналитиков. Среди его прямых и опосредованных учеников числятся 42 Нобелевских лауреата (рис. 3, см. вклейку 1). Но и среди не получивших Нобелевскую премию есть такие известные имена, как Н. Зинин, А. Кекуле. Ю. Либих работал в Гиссене, но ученики его были рассеяны по всей Германии, по всей Европе. В том числе и в Марбурге. Так Марбург стал школой для совершенствования

еще одного выдающегося русского ученого (В Марбургском университете в свое время проходил обучение М.В. Ломоносов). Два года провел там Гулевич в лаборатории А. Косселя и, кроме освоения приемов аналитической работы, приобрел особый интерес к так называемому «Либиховскому экстракту», – водно-спиртовой вытяжке из мышечного гомогената. В нем можно было найти бездну неизвестных соединений.

Возвратившись в Россию после стажировки, В.С. Гулевич продолжил самостоятельный анализ экстрактивного состава мышечной ткани, используя полученные за рубежом навыки. В результате этой работы он выделил и идентифицировал несколько азотистых соединений. Некоторые были известны ранее (например, холин), но были и неизвестные вещества; к двум из них, присутствующим в мышцах в наибольшем количестве, оказалось приковано внимание ученых на протяжении всего XX в. Название обоих соединений было произведено Гулевичем от латинского «*caro, carnis*», – мясо. Гулевич присвоил им названия *карнозин* и *карнитин*. Первое соединение было описано в 1900 г. (Gulevitsch, Amiradgibi, 1900), второе – пятью годами позже. О карнитине мы со студенческих лет знаем, что он необходим для транспорта жирных кислот через митохондриальную мембрану – нехватка карнитина затрудняет вовлечение жиров в метаболические превращения. Что касается карнозина, то ему была уготована особая судьба.

Не было бы удивительным предположить, что Гулевич не отдавал себе отчета в важности сделанного им открытия, поскольку в списке его научных публикаций карнозин не занимал ведущего места. Однако это скорее было связано с особенностями стиля научного мышления Гулевича, который полагал, что в науке не бывает несущественных направлений. Он уделял равное внимание разнообразным темам исследования, заложив в нашей стране основы современной биохимии. И его ученик С.Е. Северин воспринял от Учителя не только проблему биологической роли карнозина (с ней без преувеличения была связана вся научная жизнь Северина), но и стиль систематического исследования научных проблем. Именно этот стиль был в последующем положен Севериным в основу созданной им на биологическом факультете МГУ лаборатории, а затем и кафедры биохимии животных. Эта же особенность отличала и созданную Севериным школу отечественных биохимиков, не одному поколению

которых посчастливилось учиться и работать под его руководством.

На протяжении всей своей жизни С.Е. Северин сохранил острый интерес к карнозину, тем самым переняв от В.С. Гулевича эстафету изучения биологической роли этого соединения. Северин первым описал биологический эффект, выражающийся в многократном повышении работоспособности мышц при внесении на стадии мышечного утомления карнозина (или его производного анзерина) в окружающую среду. Это явление вошло в литературу под названием «феномен Северина» (см. ниже) и стало предметом многолетних научных исследований, имеющих ныне солидную библиографию.

В итоге было обнаружено, что карнозин является отличным природным буфером для факторов, избыток которых в клетке может оказывать токсическое действие – протонов, металлов переменной валентности, активных форм кислорода, гликозильных радикалов.

Сочетание в одной довольно простой молекуле целого ряда полезных свойств делает карнозин природным регулятором метаболических процессов и позволяет использовать его в качестве лекарственного препарата, улучшающего функцию мозга (он препятствует ацидозу), сохраняющего клетки печени от отравления тяжелыми металлами (он выступает как хелатор цинка, свинца, железа, меди), ускоряющего заживление ран (карнозин выполняет функцию гидрофильного антиоксиданта), наконец, природного протектора возбудимых клеток от окислительного стресса.

Однако путь, по которому шло изучение этого соединения, оказался очень долгим. Да и сейчас он окончательно не пройден. Первая публикация, посвященная карнозину, вышла в свет в 1900 г. (Gulevitchsh, Amiradgibi, 1900), но только в 1911 г. была установлена его структура (Gulevitchsh, 1911). Химический лабораторный синтез карнозина был осуществлен в 1918 г. (Baumann, Ungwaldsen, 1918), а установление основных биологических функций этого дипептида продолжалось практически до конца XX в.

К самостоятельному изучению проблемы карнозина С.Е. Северин приступил вполне сформировавшимся исследователем. Уже в первой его работе, посвященной влиянию карнозина на секрецию желудочного сока (Разенков и др., 1927), был поставлен

вопрос, существенный для химии природных соединений: в какой степени эффект карнозина – вещества, выделенного из природных источников, присущ этому индивидуальному соединению, а не возможным примесям? Позже, в период организации научной работы в III Московском медицинском институте, Северин продолжил традиции И.П. Разенкова – руководствоваться в своих исследованиях выявлением функциональной роли природных соединений.

Очень быстро Северин оценил широту и трудоемкость этой проблемы. Он начал организовывать работающих с ним сотрудников не по принципу административной принадлежности, а по научной тематике. Еще до войны его сотрудники Р.Я. Юделович, Е.Ф. Георгиевская и Н.П. Мешкова получили экспериментальный материал, показывающий, что карнозин может включаться в метаболизм почечной ткани, и получающиеся из карнозина соединения (гистидин и β -аланин) влияют на обмен аммиака в почечном гомогенате. В мышцах метаболизм карнозина не наблюдался. В напечатанной в 1938–1940 гг. серии публикаций авторы констатировали, что карнозин расщепляется почечными ферментами, причем образующиеся продукты, гистидин и β -аланин, вступают в метаболические превращения разными путями. При этом подчеркивалось, что в мышечной ткани отсутствуют ферменты, способные превращать карнозин.

Параллельно с этими работами были опубликованы результаты Паршина и сотрудников (Паршин, Свешникова, 1935; Паршин, 1941), противоречащие этому выводу и утверждавшие, что карнозин может распадаться и в мышечной ткани.

Научный спор, возникший между двумя коллективами, длился до 1955 г., когда появление более точных методов исследования позволило продемонстрировать ошибку А.Н. Паршина. Однако в ходе этой дискуссии были накоплены данные, иллюстрирующие принцип структурного разделения ферментов, осуществляющих синтез и гидролиз карнозина. Ткани, в которых обнаруживался карнозин (скелетные и сердечные мышцы), содержали карнозинсинтазу и были лишены карнозиназы, в то время как в других (кровь, легкие, печень, почки и другие ткани) не было карнозина, но обнаруживались различные изоформы карнозиназы. Оказалось, что этот «принцип разделения процессов синтеза и гидролиза карнозина» распространяется не только на мышечную ткань, но и на ткань мозга, где к этому времени также был

обнаружен этот дипептид. Было установлено, что карнозинсинтаза локализована в клетках глии, где карнозин накапливается и может высвобождаться при возбуждении, а карнозиназа (расщепляющая молекулу карнозина на составные части) обнаруживается только в межклеточном пространстве.

В период Отечественной войны исследования карнозина, хотя и урывками, продолжались. В 1941–49 гг. В.Н. Тюнина, О.А. Шишова, Т.П. Курохтина продемонстрировали наличие связи карнозина с мышечными белками. В 1941 г. были синтезированы моно- и дифосфорные производные дипептидов, интерес к которым возник в связи с установлением макроэргичности некоторых фосфорных эфиров. Т.С. Сахацкая и Е.А. Мишукова тщательно исследовали свойства фосфорных эфиров дипептидов и аминокислот и их превращения в присутствии мышечных гомогенатов. Начиная под руководством С.Е. Северина свои сравнительно-биохимические исследования гистидинсодержащих соединений Н.А. Юдаев.

В этот период Севериным были заложены основы широкой программы исследований, завершившихся в конце XX в. установлением биологической роли карнозина и родственных соединений в возбудимых тканях.

Конец 1940-х – начало 1950-х гг. были посвящены изучению влияния карнозина и анзерина на углеводно-фосфорный обмен в мышечной ткани. Уже в 1948 г. Северин в своем докладе на I Всесоюзном Биохимическом съезде обобщил эти данные, подытожив, что карнозин – мощный активатор гликогенолиза в мышечной ткани. В опытах Н.П. Карузиной, А.В. Голубцовой, М.А. Креховой, Н.В. Алексахиной продемонстрировано, что в присутствии карнозина ускоряются, по крайней мере, три стадии анаэробного окисления углеводов: превращения глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат, гликолитическая оксидоредукция, а также перенос макроэргического фосфата с АТФ на креатин.

Одновременно были проведены систематические исследования содержания и распространения в тканях карнозина и анзерина, а также их появления в онтогенезе и влияния на различные стороны функциональной активности тканей. В 1949 г. Юдаев нашел карнозин и анзерин в сердце лягушки и кролика. Превращения дипептидов в онтогенезе крыс изучал П.Г. Гаркави, грача – Н.А. Юдаев, уток – П.Л. Вульфсон, кроликов – О.В. Добрынина.

Таблица 1

**Содержание гистидиновых дипептидов и их предшественников
в мышцах некоторых позвоночных животных
(мг на 100 г ткани) (Болдырев, Северин, 1968)**

Животные	β -Аланин	Гистидин	Карнозин	Анзерин	Офидин
<u>Круглоротые</u>					
Минога	630	250	800	1280	—
<u>Рыбы</u>					
Катран	1050	—	—	—	—
Осетр	1400	—	2520	—	—
Форель	—	Следы	—	4000	—
Сельдь	—	1600	—	—	—
Пеламида	—	16210	—	—	—
Летняя кета	—	153	—	10230	—
Треска	2200	—	—	600	—
Горбыль	—	—	—	—	—
<u>Земноводные</u>					
Лягушка	—	—	2200	—	—
<u>Рептилии</u>					
Морская змея	—	—	—	—	5600
Королевская кобра	20	20	—	—	1200
<u>Птицы</u>					
Цыплята	—	10	2780	9830	—
Голубь	—	10	200	1100	—
Грач	—	—	—	3480	—
<u>Млекопитающие</u>					
Бык	—	—	1500	250	—
Кролик	—	10	430	4770	—
Кошка	70	40	1500	2000	—
Голубой кит	—	10	90	—	10800
Дельфин	—	—	1220	—	4830

Одновременно были прослежены пути образования дипептидов в мышечной ткани разных объектов.

В.И. Телепнева, О.В. Добрынина и Л.А. Трандафилова показали, что денервация приводит к убыли дипептидов в мышечной ткани, осуществляющейся параллельно со снижением сократительной способности мышц.

Накапливающиеся данные позволяли считать, что дипептиды — это специфические составные части мышечной ткани, коли-

чество которых коррелирует с функциональной активностью мышц. Обнаружение и очистка карнозиназы (Winnick, Winnick, 1959), а позже и карнозинсинтазы (Wood, Johnson, 1981) подтвердили тесную связь обмена карнозина с возбудимыми тканями.

Особенно демонстративным оказалось распределение карнозина и родственных ему соединений в мышечной ткани животных, занимающих разные эволюционные ступени (см. табл. 1).

Из табл. 1 следует, что совершенствование регуляторных путей (соответствующее усложнению биологических функций в процессе эволюции живых систем) сопровождается заменой предшественников дипептидов более сложными соединениями этого семейства: за некоторым исключением (Круглоротые) наблюдается замена предшественников дипептидов карнозином, анзерином или офидином.

Такая тенденция отчетливо повторяется, если проследить изменение содержания этих соединений в онтогенезе различных животных. Для уток эти данные были показаны П.Л. Вульфсон (1962) (рис. 4). Видно, что карнозин возникает еще в пренатальной стадии развития на фоне резкого снижения уровня гистидина, после вылупления наблюдается прогрессивное накопление карнозина, затем его уровень стабилизируется и далее понижается, что сопровождается появлением и накоплением анзерина.

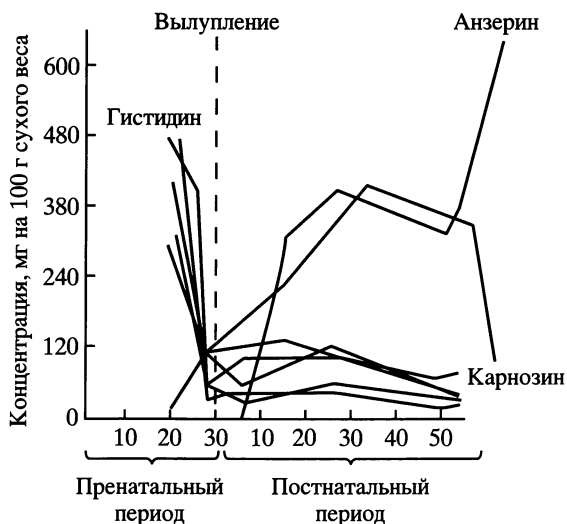


Рис. 4. Динамика появления карнозина и анзерина в онтогенезе уток (Вульфсон, 1962)

Суммарное содержание карнозина и анзерина в мышцах взрослых уток превышает 20 мМ.

Очевидно, что эти соединения, накапливающиеся в таких больших количествах (в ряде случаев превышающих тканевый уровень АТФ) и отражающие эволюционную сложность организма, вряд ли могли быть случайными участниками метаболизма.

Позже Северин отмечал, что это обстоятельство явилось решающим аргументом в поисках биологического смысла накопления карнозина в возбудимых структурах (Северин, 1972). Он подчеркивал, что во всех случаях анализа распределения дипептидов у животных можно было предсказать заранее, что функционально более активные мышцы будут отличаться накоплением большего количества дипептидов.

Данные Н.А. Юдаева, полученные им при исследовании онтогенеза мышц грача, были любимым примером, используемым С.Е. Севериным для иллюстрации важности этих соединений для функции мышц. Юдаев показал, что в эмбриональной мышечной ткани содержится гистидин и β -аланин (предшественники карнозина), а сам карнозин появляется в период вылупления птенцов. Превращение карнозина в его метилированное производное, анзерин происходит в период, когда птица встает на крыло (Северин, Юдаев, 1951). Излагая в своих лекциях эту проблему, Северин часто демонстративно умолкал и после паузы добавлял: «Возможно, что именно появление анзерина являлось условием, обеспечивающим полноту летательной функции птиц»...

Все эти факты привели Северина к предположению о специфической роли карнозина и анзерина в мышечном сокращении. Это предположение было блестяще подтверждено в простых экспериментах, где добавление карнозина (или анзерина) в ванночку, в которую была погружена ритмически сокращающаяся мышца, приводило к длительному и существенному восстановлению сокращений (т.е. к устранению утомления без периода отдыха) (см. рис. 5 на вклейке 1). Этот факт, получивший в литературе название «феномена Северина», впервые продемонстрировал важность изучаемых дипептидов для функции мышц.

Этот феномен стимулировал исследование роли карнозина в энергетическом обеспечении мышечной функции. В 1956 г. Е.А. Мишукова провела сравнительное исследование энергетического обмена в мышцах, содержащих (треска), и не содержа-

щих (карась) дипептидов. Было показано, что гликолиз протекает гораздо более мощно в мышечной ткани рыб, в которой имеются дипептиды. Н.П. Мешкова, Н.И. Разумовская и О.Е. Карявкина описали увеличение сопряженности окисления с фосфорилированием в митохондриях грудных мышц голубя (1955). Н.К. Наградова выявила стимулирующее действие карнозина на гликолитическую оксидоредукцию (1955–1958). Л.В. Сложеникина в остроумных экспериментах по отдельной деафферентации и деафферентации мышц кошки продемонстрировала различную динамику изменения уровня дипептидов (1957). Она показала, что если деафферентация вызывает немедленное и резкое снижение уровня как карнозина, так и анзерина, то перерезка афферентных волокон понижает содержание карнозина в очень малой степени, при этом содержание анзерина даже несколько возрастает (Сложеникина, 1957). Эти факты указывали, что дипептиды имеют отношение скорее к двигательной функции мышц, чем к восприятию сигналов, имеющих отношение к трофической регуляции мышц.

После описания феномена Северина в журнале «Доклады Академии наук СССР» (Северин и др., 1953), хотя этот журнал в то время и не переводился на иностранные языки, проблема биологической активности карнозина обратила на себя внимание мировой науки и стимулировала аналогичные исследования в зарубежных лабораториях. Как следствие этого, С.Е. Северину были направлены приглашения выступить с сообщениями о биологической роли карнозина – в 1957 и 1961 гг. на IV и V Международных биохимических конгрессах в Брюсселе и в Москве, в 1961 г. – на Симпозиуме по мышечной биохимии в Праге, и наконец, в 1964 г. его приглашают прочитать пленарную лекцию на VI Международном биохимическом конгрессе в Нью-Йорке (Severin, 1964).

В своей пленарной лекции Северин подвел итоги исследований вовлечения карнозина в различные проявления метаболизма – образование богатых энергией фосфорных соединений, перенос ацильных и фосфатных групп, синаптическую передачу возбуждения, мышечное сокращение и ионный транспорт.

Но самым примечательным было то, что автор не ограничился перечнем феноменов, наблюдаемых при внесении карнозина или анзерина в среду протекания исследуемых реакций, а анализировал разные механизмы участия дипептидов, исходя из хи-

мических свойств молекулы. В частности, было высказано важное заключение о том, что кроме имидазольного кольца, способного к нуклеофильной атаке, свободная β -аминогруппа также может участвовать в специфических реакциях, ответственных за биологическую активность. Так впоследствии и оказалось.

С середины 1950-х гг. карнозин и его производные заняли ведущее место в исследованиях кафедры биохимии. Любое новое направление – изучение ферментов гликолиза, выяснение свойств сократительных белков, описание механизмов сопряжения дыхания с фосфорилированием в митохондриях или биохимия нервно-мышечной передачи возбуждения – рано или поздно достигало того уровня, когда С.Е. Северин ставил перед исследователем вопрос: как ведет себя карнозин в этих условиях?

В тот период С.Е. Северин регулярно собирал в своем кабинете сотрудников, исследующих функции карнозина, обсуждая с ними получаемые результаты, стимулируя их критический анализ и пытаясь найти всеобъемлющее объяснение биологического действия дипептидов. После одного из таких совещаний был сделан снимок, приведенный на рис. 6 (см. вклейку 1).

Систематический подход в исследовании карнозиновой проблемы, казалось бы, гарантировал успех. Однако разочаровывало одно важное обстоятельство – нарушение целостности структуры, лишение органа интегративных связей приводило к ослаблению или даже к устранению эффекта дипептидов. По мере очистки сократительных белков при переходе от целой мышцы и глицеринированных волокон к актомиозиновым пленкам и очищенному актомиозину стимулирующее действие карнозина на сократительный процесс утрачивалось (Бочарникова, Петушкова, 1967; Avena, Bowen, 1968; Гусев, Ритов, 1974).

По этой причине было уделено внимание неспецифическим «интегративным» эффектам, типа влияния протонного буфера, на который обратил внимание еще Bate-Smith (1938). Действительно, карнозин и анзерин являются биологически выгодным клеточным рН-статом с величиной pK_a около 7, что позволяет им существенно лучше гистидина ($pK_a = 6$) препятствовать ацидозу. Фактически, расчеты показывают, что от 40 до 60% протон-буферных свойств мышечной ткани создаются карнозином и анзеорином (Davey 1960; Skulachev, 1978). Буферный эффект карнозина в клетке усиливается еще и тем обстоятельством, что в отличие от структурных белков клетки карнозин – мобильный

буфер, легко проникающий в те компартменты клетки, где возникает опасность ацидоза (Скулачев, 1992).

Особенно важен этот буфер для мышц, способных совершать большой объем работы за короткое время. Например, у рыб белые мышцы (в основном состоящие из быстро сокращающихся волокон и участвующие в «спринтерском развитии скорости») содержат в себе наибольшее количество дипептидов. Так, белые мышцы тунца содержат 15–60 мМ анзерина, а суммарное содержание всех гистидиновых дипептидов достигает 150 мМ! В красных мышцах рыб отсутствие карнозина компенсируется большим количеством нетипичной аминокислоты таурина, который может служить как антиоксидантом, так и осморегулятором.

В связи с этим уместно привести точку зрения В.П. Скулачева: суммарное уравнение гликолиза (по крайней мере, для мышечной ткани) должно заканчиваться не только образованием лактата и H^+ , но также и связыванием появившегося протона с карнозином, препятствующим закислению внутриклеточной среды (Скулачев, 2000).

В мышцах морских млекопитающих обнаруживается хорошая корреляция между активностью фермента лактатдегидрогеназы и содержанием дипептидов. Таким образом, задержка дыхания при нырянии и накопление кислых продуктов при отсутствии кислорода благодаря дипептидам не будут приводить к накоплению протонов и к повреждению тканей. У наземных животных также отчетливо видно, что дипептиды аккумулируются в мышцах, обеспечивающих спринтерский тип сокращения. Даже животные одного вида, но различных пород (например, лошади, приспособленные к разным типам нагрузки), отличаются по запасам карнозина: в то время как мышцы лошадей американских рысистых пород содержат 27 мМ карнозина, мышцы лошадей-спринтеров содержат его в 1,5–2 раза больше (около 40 мМ).

Количество карнозина в мышцах здоровых людей также зависит от образа жизни, предпочтительного вида спорта и т.д. Его почти в 2 раза больше в мышцах мужчин, чем женщин того же возраста. Мышцы спринтеров и гребцов содержат значительно больше карнозина, чем мышцы марафонцев. Бесспорно, утомляющая мускульная нагрузка легче переносится в присутствии карнозина, в то же время он оказывается менее важен при длительных, монотонных видах работы. Недавно всю совокупность этих фактов подверг анализу Хироки Абе (Абе, 2000). Он вновь под-

Таблица 2

**Карнозин и родственные соединения в тканях позвоночных животных
(Болдырев, 1998)**

Тривиальное название	Рациональное название	Локализация в тканях	Год обнаружения	Автор (цит. по Болдырев, 1998)
Карнозин	β -аланил-L-гистидин	Скелетные мышцы и мозг позвоночных, кожа змей и лягушек	1900	V. Gulevitchshch, S. Amiradgibi
Анзерин	β -аланил-N ¹ -метилгистидин	Скелетные мышцы, сердце и мозг позвоночных	1929	Н.Ф. Толкачевская; D. Ackermann et al.
Офидин	β -аланил-N ³ -метилгистидин	Мышцы змей, дельфинов и китов	1939	M. Suyama, M. Maruyama
Гомокарнозин	γ -аминобутирил-гистидин	Мозг животных и человека	1961	J.J. Pisano et al.
Нейрозин	N-ацетил-гистидин	ЦНС и ткани глаза	1965	M. Baslow
Гомоанзерин	γ -аминобутирил-N ¹ -метил-гистидин	Мозг и сердечная мышца	1965	A. Kanasawa et al.
Карцинин	β -аланил-гистамин	ЦНС и сердечная мышца	1975	J.M. Arnould
N-ацетил-карнозин	N-ацетил- β -аланил-L-гистидин	Мозг и сердце позвоночных	1975	K. Sobue et al.
N-ацетил-гомокарнозин	N-ацетил- γ -аминобутирил-гистидин	Ткани мозга	1975	K. Sobue et al.
N-ацетил-метилгистидин	N-ацетил-N ¹ -метилгистидин	Сердечная мышца и мозг	1988	A. O'Dowd et al.
N-ацетил-анзерин	N-ацетил- β -аланил-N ¹ -метил-гистидин	Сердечная мышца	1988	A. O'Dowd et al.

твердил важность карнозина как идеального природного рН-буфера.

Действительно, дипептиды могут служить в клетке эффективным буфером протонов, так что эта их роль была очевидной. Но Северину было интересно, ограничивается ли биологическое

действие этих соединений способностью связывать протоны, или они «умеют» делать что-то еще полезное организму.

Ко второй половине XX в. семейство карнозина и родственных соединений существенно дополнилось офидином (аналог анзерина), гомокарнозином (гомолог карнозина, обнаруженный в тканях мозга), а также карцинином (продукт декарбоксилирования карнозина) (табл. 2).

Принимая во внимание способность этих соединений ацетилироваться по свободной аминогруппе, можно было насчитать более 10 природных соединений, объединяющихся общей метаболической судьбой. При этом их распространение не ограничивалось скелетной мускулатурой, где рН-буферные свойства действительно очень важны, но захватывало и другие возбудимые ткани, где могли существовать иные «биологические приоритеты».

К этому времени появились данные о способности карнозина, анзерина и офидина образовывать разнообразные комплексы с ионами металлов переменной валентности (см. для информации Болдырев, 1999). Некоторые из обнаруженных эффектов могли быть прямо объяснены взаимодействием дипептидов с ионами тяжелых металлов. Так, например, обнаруженное Н.К. Наградовой стимулирующее действие на дегидрогеназу 3-фосфоглицеринового альдегида отражало защиту от токсического действия примесей железа. А продемонстрированное С.В. Шестаковым стабилизирующее действие имидазол-содержащих соединений (гистидина, карнозина и самого имидазола) на мультиферментные комплексы позволяло предполагать и прямое участие этих соединений в стабилизации белковых олигомеров.

В 1966 г. Е.А. Нейфах исследовал индуцированное окисление липидов в гомогенатах печени и мышечной ткани и обнаружил, что этот процесс идет медленнее в скелетных мышцах, чем в печени (Нейфах, 1966), хотя распределение природного антиоксиданта, α -токоферола, как известно, замедляющего накопление липидных перекисей, является противоположным – его запасы выше в печени, чем в мышечной ткани.

Предложенное автором объяснение этого феномена заключалось в том, что карнозин может увеличивать антиоксидантную устойчивость тканей, пополняя утраченные запасы α -токоферола за счет восстановления токоферил-радикала, образующегося в результате действия активных форм кислорода (АФК).

В дальнейшем выяснилось, что карнозин оказался не способен к прямому взаимодействию с α -токоферолом или токоферил-радикалом (Горбунов, Ерин, 1991), но сама статья Нейфаха стимулировала исследование возможного участия карнозина в защите клеток от окислительных повреждений. Эти опыты и привели в дальнейшем к обнаружению прямой антиоксидантной способности карнозина и родственных ему соединений (Северин и соавт., 1984; Дупин и соавт., 1984; Boldyrev et al., 1987; Boldyrev, 2007).

В этих исследованиях, систематически описанных в последующем (Болдырев, 1998; 1999; Boldyrev, 2007), было выявлено уникальное свойство карнозина как природного гидрофильного антиоксиданта, осуществляющего многоплановую защиту тканей от окислительного стресса.

Если принять определение окислительного стресса, как состояния, при котором наблюдается усиленное образование свободнорадикальных соединений на фоне истощения системы антиоксидантной защиты, станет понятно, что условия окислительного стресса характеризуются стойким увеличением стационарного уровня активных форм кислорода. При этом сигнальная функция свободных радикалов в клетках сменяется их повреждающим действием, направленным на окисление макромолекул клетки (Болдырев, 2003).

Первым объектом окислительной модификации клетки становятся белки, особенно мембранные. Окисленные белки утрачивают способность к нормальному функционированию и к реакции на регуляторные сигналы. Одновременно они с большой легкостью вступают в химическое взаимодействие с углеводами и липидами, которые также подвергаются окислительной модификации. Выраженный окислительный стресс вызывает повреждение клеточной ДНК.

Образующиеся комплексы окисленных продуктов устойчивы против метаболического разрушения и накапливаются в клетке, затрудняя ее жизнедеятельность. Окисление мембранных липидов приводит к нарушению целостности клеточной мембраны, а повреждения ДНК блокируют осуществление жизненно важных генетических процессов. На какой-то стадии окислительного повреждения макромолекул клетка еще способна к репарации, но истощение антиоксидантной защиты, обычно сопровождающее окислительный стресс, делает эту задачу трудновыполнимой.

Окислительный стресс губителен для всех клеток, однако наиболее опасен он для возбудимых систем, поскольку нервные клетки, как известно, выполняют уникальные функции. При этом нейроны с возрастом теряют способность к росту и восстановлению. По этой-то причине нейродегенеративные заболевания, как и ишемические нарушения возбудимых тканей (инфаркты и инсульты), трудно поддаются лечению.

С этой точки зрения способность карнозина защищать клетки мозга, скелетных мышц и сердца от окислительного стресса заслуживает серьезного внимания. Было показано, что этот дипептид защищает от окислительного повреждения как белки, так и липиды, и нуклеиновые кислоты. В общем виде можно было сформулировать, что карнозин и родственные ему соединения – природные буферы для протонов, тяжелых металлов и активных форм кислорода. Особенно важной для возбудимых клеток может оказаться способность карнозина связывать кислородные радикалы. Эти соединения в низких концентрациях выполняют функции сигнальных молекул, настраивая метаболизм клетки на согласованную работу, а в условиях окислительного стресса накапливаются и становятся провокаторами окислительных повреждений макромолекул. Буферная функция карнозина в отношении этих радикалов не мешает им выполнять сигнальную функцию, одновременно препятствуя их токсическому действию.

Интересно, что антиоксидантная роль карнозина может быть прямым следствием его рН-буферной функции. Дело в том, что первичная активная форма кислорода – супероксид-анион, становится на порядки более агрессивным в кислой среде. Поскольку рКа супероксида составляет величину 4,8, то карнозин, «стоящий на смерти» на рубеже рН 7,0, предотвращает протонирование супероксидного аниона и тем самым спасает мышечную ткань при тяжелой физической нагрузке. Такая защитная реакция в разной степени представлена у различных производных карнозина, вследствие чего их взаимные превращения позволяют клетке выбрать тот уровень антиоксидантной защиты, который соответствует ее текущим «потребностям».

Позже у карнозина обнаружилась выраженная способность взаимодействовать с поврежденными (окисленными) белками, репарируя их структуру и восстанавливая функциональную активность (другими словами, выполняя «шаперонную» функцию) (Hipkiss, Brownson, 2000; Boldyrev, 2005, 2006; Yan, Harding, 2006).

Вдобавок выяснилось, что в паре с другим (гидрофобным) антиоксидантом, ранее упоминаемым α -токоферолом, карнозин создает мощную преграду на пути окислительного повреждения клеток и тканей. При этом обнаруживается взаимное усиление (синергизм) защитных функций этой пары антиоксидантов (Болдырев, 1998).

С.Е. Северин с большим энтузиазмом встретил самые первые свидетельства нового объяснения биологической активности карнозина. Он с нетерпением ждал новых подтверждений и уточнений антиоксидантной гипотезы, дискуссии о возможных механизмах участия карнозина в антиоксидантной защите клетки вызвали у него желание вновь и вновь проверять появляющиеся новые возможности. В этот период ярко проявилось его восприятие науки, как сферы сотрудничества разных специалистов. Многие факты, касающиеся способности карнозина связывать супероксид-анион, были получены благодаря вовлечению в проблему А.И. Ярополова, В.Е. Формазюка, Ю.А. Владимиров, В.Е. Кагана.

Первые предложения по практическому применению карнозина как лекарственного препарата связаны с именами Л.М. Броуде, М.А. Бабижаева, А.Я. Бунина, Ю.Ф. Майчука. Отечественным ученым принадлежит приоритет открытия способности карнозина улучшать функции хрусталика и тем самым предотвращать его возрастное помутнение (Boldyrev et al., 1987; Формазюк и соавт., 1992).

Инициировал эти исследования профессор Л.М. Броуде (также являвшийся представителем научной школы В.С. Гулевича), обративший внимание на наличие карнозина и анзерина в тканях глаза птиц, которые, как правило, не подвержены катаракте. В 1980-е гг. Л.М. Броуде уже отошел от экспериментальной работы, но живо интересовался развитием «карнозиновой проблемы».

В письме профессору Э.С. Аветисову, директору Института глазных болезней им. Гельмгольца, он писал:

«Уважаемый Эдуард Сергеевич!

В примечании редактора к статье Отто Хоквина (O. Yockwin) "Помутнение хрусталика" (журнал "В мире науки", 1984, № 12, стр. 53) говорится, что исследования, проводимые в Вашем Институте, дают основание считать, что у больных старческой катарактой основным патогенетическим



Рис. 1. Коллектив кафедры биохимии МГУ (1951):

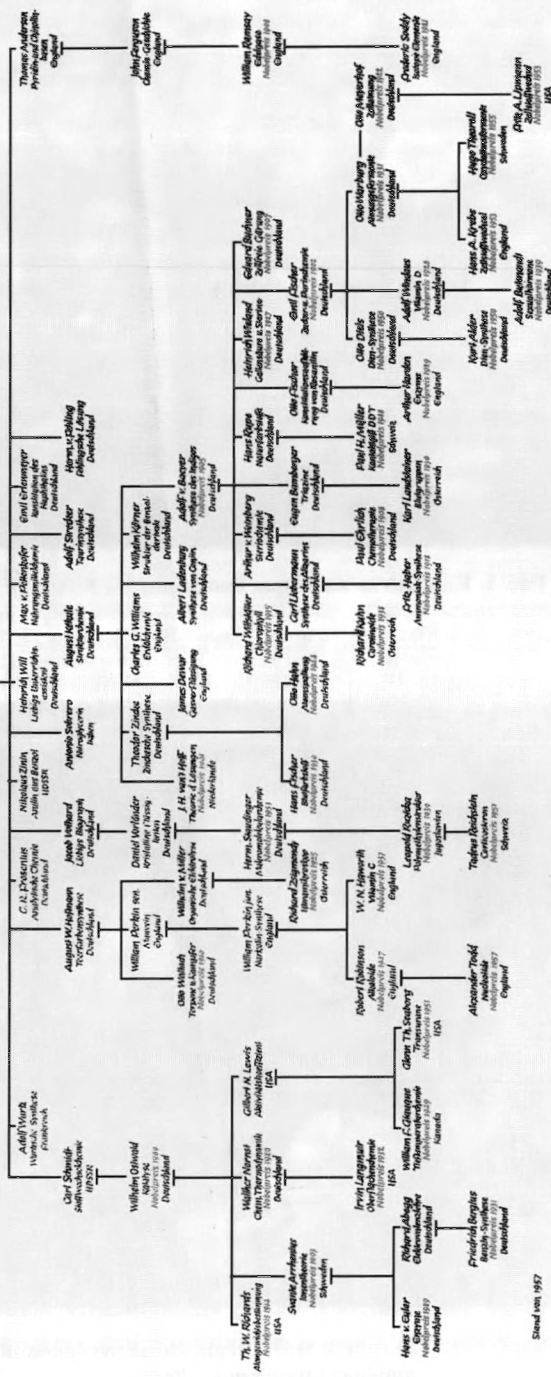
Слева направо: в первом ряду – А.В. Голубцова, Г.В. Андреевко, С.Е. Северин, М.К. Миловидова, Н.П. Мешкова; во втором ряду – А.А. Диканова, К.Ф. Сорвачев, Б.А. Кудряшов, В.И. Телепнева, Н.К. Наградова, И.М. Бочарникова, П.Л. Вульфсон



Рис. 2. С.Е. Северин и Н.П. Мешкова за настройкой аппарата Варбурга (1961)

STAMMBAUM DER WISSENSCHAFTLICHEN FAMILIE JUSTUS V. LIEBIGS

Justus v. Liebig 1803 - 1873



NACH EINER ANZEICHNUNG IM DEUTSCHEN MUSEUM

Рис. 3. Школа Юстуса Либиха (годы соответствуют времени получения Нобелевской премии тех учеников Либиха, кто стал лауреатом Нобелевской премии)

Рис. 5. Влияние карнозина на сократительную способность утомленной скелетной мышцы (феномен Северина) (Северин и соавт., 1953):

Вверху – мышца работает в присутствии карнозина (добавление указано стрелкой), внизу – в растворе Рингера (стрелка соответствует замене старого раствора Рингера на свежий)

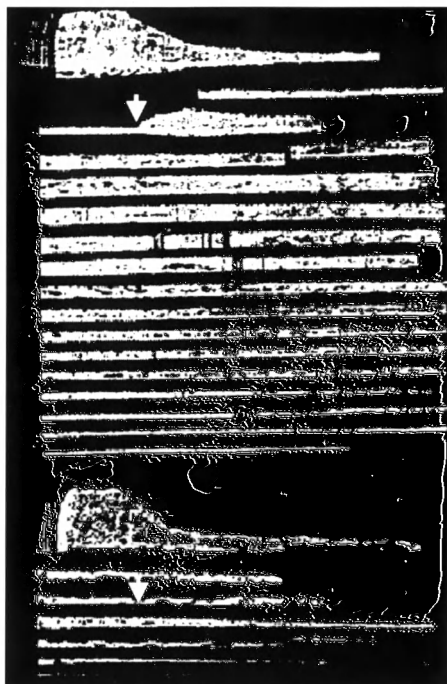


Рис. 6. С.Е. Северин с сотрудниками (А.Н. Бессонов, Ю.Н. Лейкин, А.А. Болдырев, П.Л. Вульфсон, С.Е. Северин, А.Д. Виноградов, О.Е. Карявкина, Т.Ю. Липская, Н.Б. Гусев, 1971)

24.05.85. [Handwritten signature] 24.05.85. ...
[Handwritten signature] 24.05.85. ...
[Handwritten signature] 24.05.85. ...
[Handwritten signature] 24.05.85. ...

TREATMENT OF CANCER WITH CARNOSINE

47th Annual Meeting of the
Japanese Cancer Association
September, 1988 (TOKYO)
No. 2503

S. SHIMANAKA

INSTITUTE OF NATURAL HEALING.

TENPUKAI FOUNDATION, TOKYO, 101 JAPAN

INTRODUCTION

Carnosine (CAR) is a physiologically active peptide with little toxicity (LD₅₀) 14,930 orally in mice) that stimulates spontaneous healing function. It maintains and enhances the life-sustaining stabilizing-barrier (LSSB) and This barrier, which is controlled by immunity and repair pr acts the internal environment of life against the external environment. Unlike conventional chemotherapeutic agents, CAR produces the clinical effects of regulating and restoring various physiological functions.

CONCLUSIONS

Cancer is considered to be controlled by the total and integrated defense activities of the body mobilized by CAR. However, the proliferative ability of cancer exceeding the range controllable by the body's inherent defense capacities must be suppressed to this range by conventional therapies. CAR, therefore, should be used

PHOTOGRAPHS OF A CASE

Mastadenoma of the left breast (breast cancer). The lesion showed extensive invasion and was unresectable. The surface of the lesion was ulcerated.

August 18, 1987 : High energy radiotherapy was initiated. Irradiation was performed every day except on holidays to a total dose of 7,000 rad over 39 days.

September 15, 1987 : Administration of CAR (3g/day) was started.

October 3, 1987 : High energy radiation therapy was completed. CAR powder was sprinkled, and 5% CAR ointment was applied, over the lesion.

Krestin and SFU were administered orally with no remarkable side effects.

Clinical effects of irradiation and carbimide



August, 1987 :
After the third
irradiation.



July, 1988 :

Рис. 12. Применение карнозина при радиотерапии рака груди по данным С. Шиманаки (Япония)

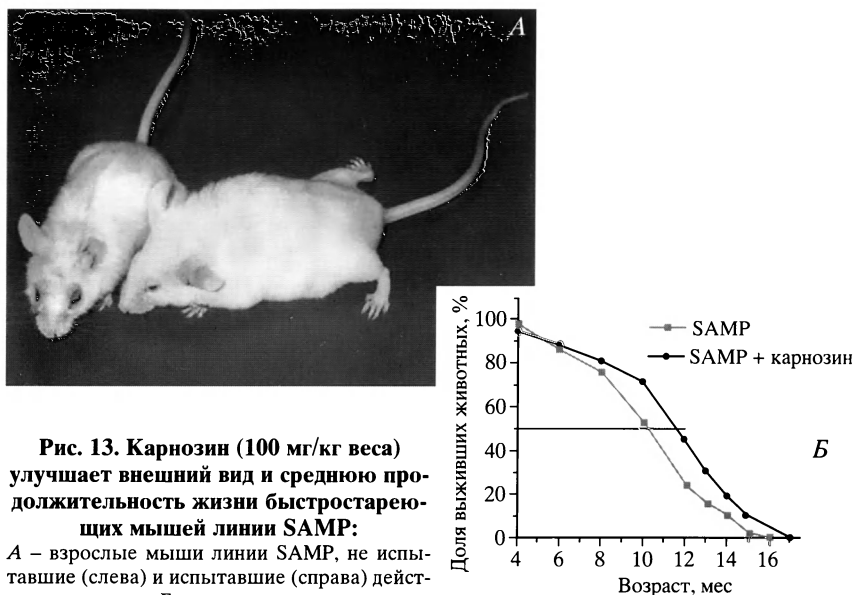


Рис. 15. Медаль, выпущенная в Москве в 2000 г. в связи со 100-летием открытия карнозина

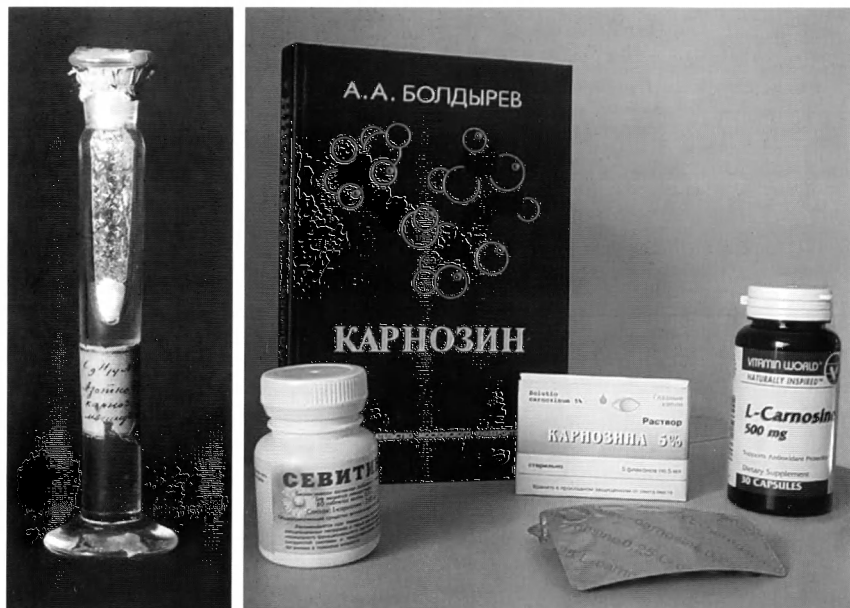


Рис. 16. Реторта с образцом карнозина, выделенного В.С. Гулевичем в начале XX в. (слева), первая монография, посвященная карнозину, и различные формы карнозина, выпускаемые в России и США (справа):
 Аббревиатура «СЕВИТИН» образована из слов СЕверин+ВИТа+карноЗИН



Рис. 17. Мемориальная доска В.С. Гулевича на стене старого здания МГУ (угол Б. Никитской и Манежной площади)

фактором является процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), и что это может иметь значение и в процессе помутнения хрусталика другой этиологии.

В связи с этим представляется важным, чтобы не прошли незамеченными работы, проводившиеся с иными целями, но затрагивающие вопросы предупреждения накопления продуктов ПОЛ в животных тканях. Заранее прошу извинить меня, если буду говорить о вещах, Вам уже хорошо известных. Я имею в виду работы Е.А. Нейфаха (кажется из института хим-физики АН СССР) и работы А.А. Болдырева на кафедре биохимии животных биолого-почвенного ф-та МГУ. Евгений Александрович Нейфах в работе, изложенной на заседании Московского отделения биохимического общества 24 мая 1983 г., нашел, что природные дипептиды карнозин и его метильное производное анзерин участвуют в ферментативном восстановлении альфа-токоферилхинона в витамин Е в гомогенатах органов различных экспериментальных животных. Александр Александрович Болдырев на основании опытов, проведенных на фрагментах саркоплазматической сети скелетных мышц лягушки, приходит к выводу, что в основе защитного действия карнозина лежит его собственная способность препятствовать накоплению продуктов ПОЛ.

К этому хочу добавить, что анзерин является нормальным химическим компонентом глаза петухов. Он выделен в кристаллическом виде Цуно (Tsuno S. et al. J. Biochem. Tokyo, 1963, 54, N 4, p. 363). Надо также отметить, что в отличие от млекопитающих, в организме птиц вообще содержание анзерина значительно превосходит содержание карнозина.

L-Карнозин и L-анзерин имеют небольшие молекулярные веса (226 и 240 соотв.); они легко растворимы в воде, давая слабо щелочные на лакмус растворы, которые можно нейтрализовать разбавленной соляной кислотой или довести до любого желаемого рН, не опасаясь выпадения дипептидов в осадок. Можно предполагать, что они будут медленнее расщепляться в тканях, чем обычные дипептиды, так как содержат не встречающийся в белках остаток бета-аминокислоты (бета-аланина).

Не знаю, сочтете ли Вы сказанное достаточным основанием для испытания указанных дипептидов для предупреждения развития катаракты, но считаю своим долгом Вам об этом

написать. Во всяком случае, желаю Вам успехов в Вашей работе.

С уважением, д.б.н., профессор Броуде Л.М.»

Факсимильный текст этого письма приведен на рис. 7 (см. вклейку 1).

Эдуард Сергеевич Аветисов принял полученную информацию к сведению, и когда Сергей Евгениевич обратился к нему с предложением оценить эффективность карнозина как противокатарактального средства, совместная работа была быстро организована.

Причиной помутнения хрусталика при старческой катаракте глаза человека и других млекопитающих действительно является активация свободнорадикальных реакций, приводящая к окислительной модификации липидов и белков тканей глаза. Наиболее сильно при этом страдают белки хрусталика – кристаллины, свободнорадикальная атака на которые приводит к их гликированию, образованию шиффовых оснований и перекрестным сшивкам окисленных молекул. Развитие катаракты тесно связано со значительным снижением в тканях глаза концентрации эндогенных антиоксидантов, в частности глутатиона, содержание которого достаточно велико.

При заболеваниях глаза, сопровождающихся повышенной генерацией АФК, в хрусталике уменьшается уровень глутатиона. А.М. Дупин в нашей лаборатории обнаружил, что карнозин также участвует в антиоксидантной защите внутриглазной жидкости человека. Молярная концентрация как карнозина, так и глутатиона в ходе развития катаракты в хрусталике глаза человека уменьшается драматически: глутатиона от 5–7 мМ в здоровом хрусталике до 0,7–1,1 мМ в случае зрелой катаракты, а карнозина от 16–30 мкМ почти до нуля (см. табл. 3). Этот факт позже был подтвержден и другими авторами.

В экспериментах с хрусталиками глаза кролика *in vitro* А.М. Дупин и В.Е. Формазюк показали, что даже кратковременная инкубация хрусталика в присутствии карнозина препятствует окислительным повреждениям. Кроме того, оказалось, что карнозин сберегает нормальный уровень глутатиона в хрусталике.

Не исключено, что одним из факторов, существенно меняющих обмен хрусталика при катаракте, может быть накопление миелопероксидазы, секретируемой нейтрофильными лейкоцитами.

Молярная концентрация карнозина и глутатиона в хрусталике человека на разных стадиях старческой катаракты (Болдырев, 1998)

Стадия	Карнозин, нмоль/г	Глутатион, мкмоль/г
Норма	24,4	6,5
Начальная стадия	8,0	5,0
Незрелая катаракта	12,0	4,1
Зреющая катаракта	7,5	0,9
Зрелая катаракта	6,7	0,7
Вполне зрелая катаракта	2,0	1,1

Функции, которые выполняет миелопероксидаза в хрусталике, не изучены. Как известно, она катализирует образование гипохлорит-аниона. Карнозин обладает способностью нейтрализовать токсическое действие гипохлорит-аниона, образуя с ним стабильные во времени хлораминовые комплексы. Это свойство карнозина сближает его с аминокислотой таурином, также способным задерживать развитие возрастных помутнений хрусталика. В то же время глутатион, а также гистидин и β -аланин, хотя и быстро реагируют с гипохлоритом, но не образуют с ним стойких комплексов (Формаюзк и соавт., 1992).

В развитие предположения Л.М. Броуде сотрудники кафедры биохимии МГУ совместно с М.А. Бабижаевым и А.Я. Буниным (Институт глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ) исследовали эффект карнозина при лечении собак с выраженной старческой катарактой (Boldyrev et al., 1987). Лечебное действие карнозина проявлялось в частичном прояснении хрусталика глаза с изменением цвета катарактального пятна от молочно-белого до серо-голубого, что свидетельствовало об уменьшении рассеивания света помутневшими частями хрусталика глаза и о восстановлении прозрачности кортекса (см. рис. 8 на вклейке 1).

Эти эффекты дали основание для использования карнозина в терапии и профилактике глазных заболеваний. Документы для Фармкомитета были подготовлены благодаря инициативе В.Е. Формаюзка (Институт физико-химической медицины МЗ РФ). Клинические испытания препарата провели профессор Ю.Ф. Майчук в Институте глазных болезней им. Гельмгольца в Москве и группа медиков Ханты-Мансийского медицинского территориального объединения под руководством В.Д. Виль-

гельма и С.А. Поница. Заключение было однозначным: использование карнозина в виде глазных капель при лечении катаракты у человека приводит к подавлению патологического процесса и просветлению оптических сред глаза. Надо отметить, что карнозин – единственное известное средство, способное не только замедлять развитие катаракты, но и восстанавливать утраченную прозрачность хрусталика.

Разрешение Фармкомитета на применение глазных антикатарактальных капель на основе карнозина было получено только в 1995 г. Однако задолго до этого и Л.М. Броуде, и С.Е. Северин испытали на себе (и с весьма хорошим эффектом) благоприятное действие на зрение глазных капель, содержащих карнозин.

Эти исследования вызвали большой резонанс в научном мире. Интрига была в том, что помутнение хрусталика в основном вызывается образованием поперечных сшивок между кристаллинами, вследствие чего изменяется их упаковка и теряется природная прозрачность хрусталика. Стадией, предшествующей образованию поперечных сшивок, является окислительная модификация кристаллинов, приводящая к накоплению карбонильных групп в их молекулах. Можно представить себе, что присутствие антиоксидантов, в том числе и карнозина, будет препятствовать накоплению белковых карбонилов в белках хрусталика, тем самым сберегая их от агрегации. Действительно, академик М.А. Островский и его сотрудники показали, что карнозин уменьшает накопление карбонильных групп при фотоокислении α -кристаллина и препятствует термоагрегации β -кристаллина (основных белков хрусталика). Однако обмен этих белков в хрусталике осуществляется столь медленно, что такое защитное действие может замедлить развитие катаракты, но не может обратить ее, как это происходит при действии карнозина на ткани глаза.

Самые последние исследования показали, что карнозин действительно обладает удивительной способностью не только защищать белки от окисления, но и восстанавливать нативные свойства уже поврежденных окислительной модификацией белковых молекул (Seidler et al., 2004). В дополнение к этому выяснилось, что карнозин сберегает шаперонную активность α -кристаллина в условиях окислительного стресса (Yan, Harding, 2005). Таким образом, применение карнозина в офтальмологии имеет солидное научное обоснование.

Выпуск глазных капель на основе карнозина в настоящее время осуществляется благодаря инициативе И.И. Багаутдинова («Медтехника»). Одновременно М.А. Бабижаев разрабатывает аналогичные лекарственные формы на основе природного производного карнозина – N-ацетилкарнозина (Babizhaev et al., 2006). Исследование, проводимое академиком М.А. Островским, свойств этого производного карнозина показало, что оно также обладает выраженной шаперонной активностью (Муранов и соавт., 2007). Этот факт проливает новый свет на природу биологической активности карнозина.

Исследование молекулярных механизмов действия карнозина остается притягательной задачей для многих лабораторий. Кроме фактов, свидетельствующих о защите карнозином от окисления липидов (Болдырев и соавт., 1984) и белков (Seidler et al, 2004; Yan, Harding, 2005; Boldyrev, 2006), получены доказательства защиты карнозином от окислительного стресса и нуклеиновых кислот (Лейнсоо и соавт., 2006). Рис. 9 иллюстрирует, что и карнозин, и его метилированные (но не ацетилированные) производные эффективно препятствуют окислительной модификации ДНК. Это существенное открытие позволяет считать, что карнозин и родственные ему соединения могут иметь прямое отношение к регуляции клеточного цикла, увеличивая жизнеспособность клеток и увеличивая их устойчивость к окислительному стрессу.

При сравнении длительности жизни разных объектов и содержания карнозина в их тканях Алан Хипкис (Hipkiss, Brownson, 2000) отметил сильную положительную корреляцию между этими параметрами. Можно заключить, что обнаруженный в 1994 г. феномен «омоложения» культуры фибробластов человека, имеющий место при добавлении карнозина в среду их роста (McFarland, Holliday, 1994) имеет под собой существенное обоснование. Действительно, оказалось, что активность одного из ферментов, теломеразы, активность которой регулирует число клеточных делений и определяет так называемый лимит Хейфлика, испытывает благотворное действие карнозина в условиях окислительного стресса (Shao et al, 2004).

Теломераза восстанавливает нормальную длину хромосомной ДНК, которая несколько уменьшается после каждого деления. Если бы не ее активность, редукция ДНК быстро привела бы к появлению нежизнеспособных клеток с дефектами

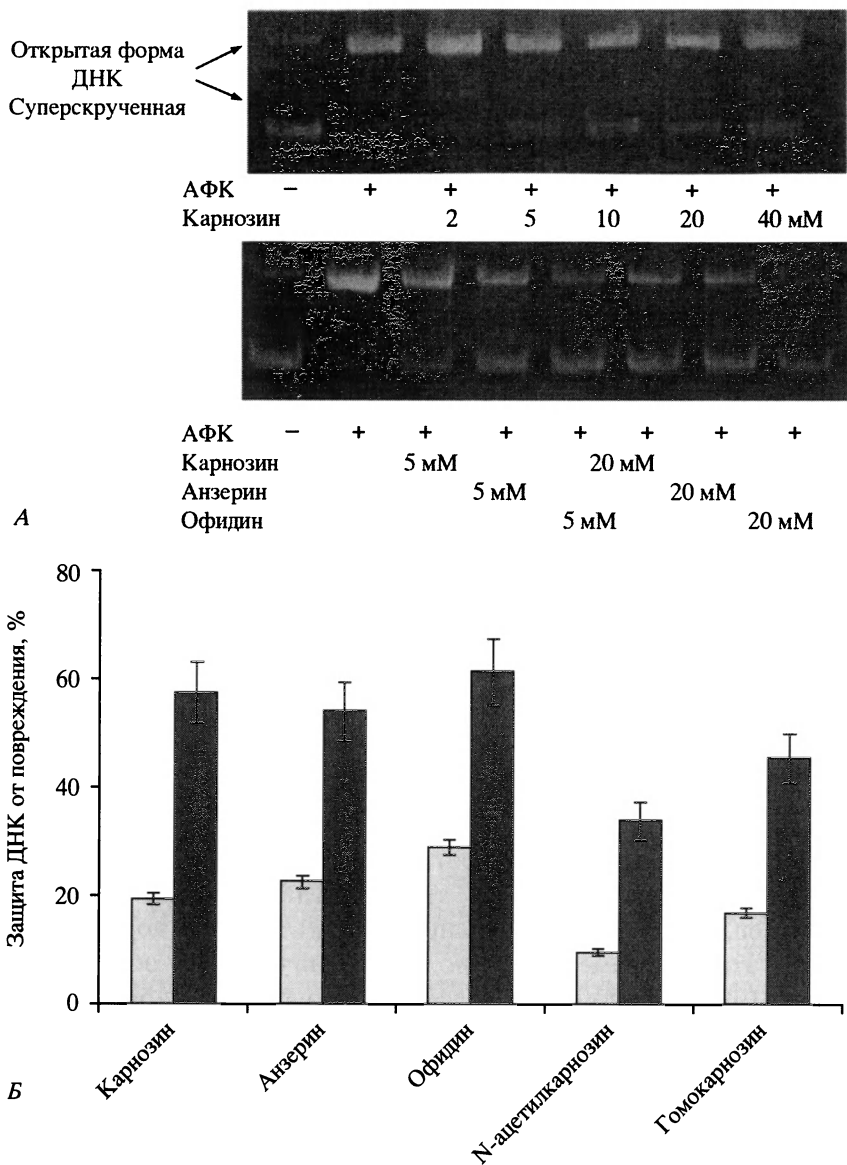


Рис. 9. Защита ДНК от свободнорадикального окисления карнозином и его производными:

А – действие различных концентраций карнозина, ансерина и офидина предотвращает переход суперскрученной молекулы в линейную форму, эффект является дозо-зависимым; Б – сопоставление эффективности карнозина, ансерина, офидина, N-ацетилкарнозина и гомокарнозина при концентрации 5 мМ (серые столбики) и 20 мМ (черные столбики) (Лейнсоо и др., 2006)

наследственного аппарата. Таким образом, теломераза следит за тем, чтобы вырождение генетических свойств клетки не осуществлялось слишком быстро, и ткани могли бы осуществить весь отпущенный им природой лимит жизни (это наблюдение о предельном количестве делений клеток в течение жизни было сделано Леонардом Хейфликом и носит его имя). Окислительный стресс изнашивает организм в самом прямом смысле этого слова – накопление свободных радикалов повреждает многие макромолекулы клетки, в том числе и фермент теломеразу. В результате лимит Хейфлика резко сокращается. То, что карнозин способен препятствовать окислительному повреждению теломеразы, может быть одной из причин сохранения жизнеспособности и увеличения числа делений клеток, находящихся в культуре.

На этом фоне не вызывает удивления защита карнозином нейронов головного мозга от токсического эффекта провокатора болезни Альцгеймера – β -амилоида (рис. 10). Смертность в переживающей культуре нейронов, индуцируемая этим природным нейротоксином, уменьшается в несколько раз.

Все описанные феномены воспроизводятся не только на макромолекулах и изолированных клетках, эффект карнозина про-

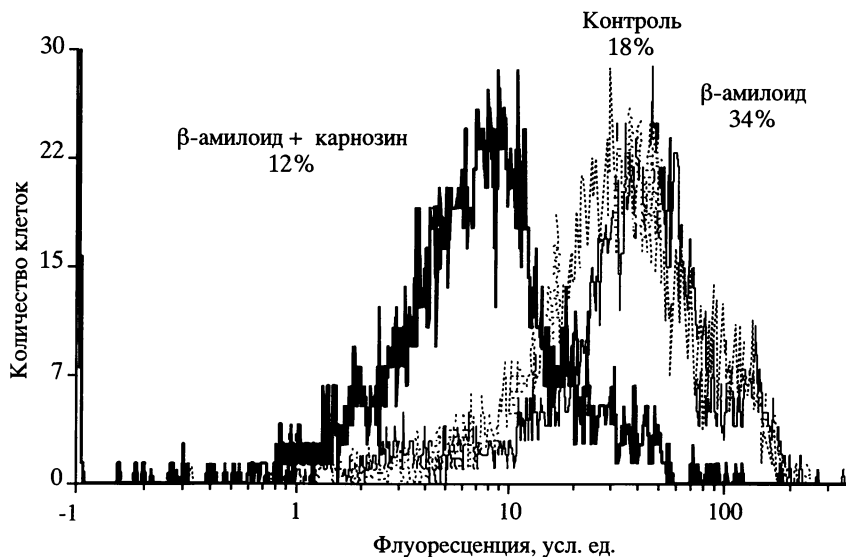


Рис. 10. Карнозин уменьшает гибель нейронов, вызванную присутствием β -амилоида:

Смертность клеток в каждом случае указана в % к общей популяции нейронов

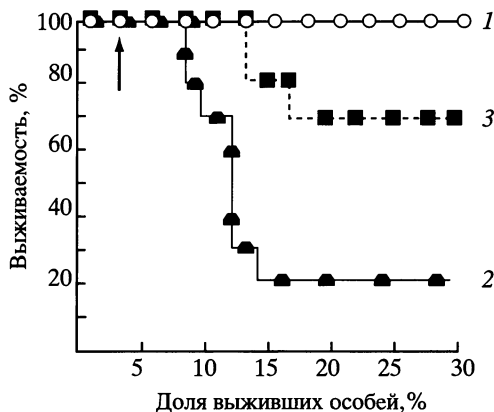


Рис. 11. Карнозин (100 мг/кг веса) понижает темпы гибели мышечной ткани после облучения полублестальной дозой радиации (стрелкой указано начало лечения);

1 – контроль (интактные животные); 2 – животные, подвергнутые облучению в дозе 5 Гр; 3 – животные, подвергнутые такому же облучению с последующим лечением карнозином

является и в условиях целого организма. Так, в 1986–1989 гг. проведены обстоятельные эксперименты, демонстрирующие существенный радиопротекторный эффект карнозина на мышцах в условиях, когда к «лечению» карнозином приступают уже после радиационного воздействия (рис. 11). Характерно, что эти результаты привлекли внимание японских авторов, которые продемонстрировали лечебный эффект карнозина как дополнительного средства при радиотерапии больных раком молочной железы (рис. 12, см. вклейку 1).

Положительное терапевтическое действие карнозина продемонстрировано и на модели экспериментальной ишемии мозга у монгольских хомячков. Введение карнозина после ишемического эпизода уменьшает смертность и смягчает неврологическую симптоматику, вызываемую экспериментальным инсультом мозга (Федорова и соавт., 2002).

Поскольку возрастные нарушения метаболизма провоцируют многие симптомы, вызываемые окислительным стрессом в тканях, было целесообразно оценить эффекты карнозина, как геропротектора. Эти опыты были проведены на мышцах SAM (Senescence Accelerated Mice), характеризующихся ускоренными темпами старения, вызываемого нарушениями окислительного обмена. Оказалось, что карнозин значительно улучшает внешний вид и поведение этих животных, а также увеличивает среднюю продолжительность их жизни почти на 20% (см. рис. 13 на вклейке 1). Это характерно для всех биологически активных соединений «мягкого действия», не вмешивающихся необратимо в генетический аппарат живых существ (в соответствии с этим ма-

ксимальная длительность жизни животных при внесении карнозина остается неизменной).

Возник вопрос, сам ли карнозин обладает таким действием, или продукты его распада в тканях – может быть, гистидин и β -аланин проявляют не менее существенное действие? Для ответа на этот вопрос аналогичные опыты были проведены на дрозофиле, ткани которой не встречаются с карнозином в нормальных условиях и не имеют ферментов его превращений. Внесение карнозина в корм плодовым мушкам приводило даже к более существенному эффекту, чем тот, что наблюдался у мышей (рис. 14). Все эти факты приводят к выводу, что карнозин – природный модулятор многих существенных проявлений жизнедеятельности и что он имеет широкий набор точек приложения.

В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих о возможностях практического применения карнозина: в качестве ранозаживляющего средства; противоязвенного препарата (в комплексе с ионами цинка); соединения, снимающего последствия психологического стресса и интенсивных физических нагрузок. Показана действенность карнозина как фактора, ослабляющего побочные эффекты радиотерапии и химиотерапии. В Научном центре неврологии РАМН начаты испытания способности карнозина (в дополнение к базисной терапии) увеличивать эффективность лечения пациентов с сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями (Стволинский, 2006). Эти клинические разработки оказались возможны благодаря систематическим исследованиям биологической роли карнозина проведенным на кафедре биохимии МГУ под руководством С.Е. Северина (Болдырев, 1999; Boldyrev, 2007).

Рис. 14. Карнозин увеличивает среднюю продолжительность жизни плодовой мушки *Drosophila melanogaster* дозозависимым путем (дозы карнозина указаны на рисунке)



Время показало, что выяснение биологической роли карнозина и его производных явилось главным вкладом С.Е. Северина в биохимическую науку. В настоящее время полностью подтвердилась справедливость его догадок о защитной роли этих соединений при функционировании возбудимых клеток.

К столетию со дня открытия карнозина в 2000 г. ученики Северина выпустили памятную медаль (см. рис. 15 на вклейке 1) и организовали международную научную конференцию. Она стала действительно международным событием – не только из-за участия в ней ученых из США, Японии, Англии, Шотландии, Словакии, но и благодаря вызванному ею широкому научному резонансу.

Начатое в прошлом веке С.Е. Севериным и его школой изучение биологической активности карнозина не только привело к выяснению его биологического значения для возбудимых тканей, но и превратило эту проблему из «русской страницы» биохимии в успешно решаемую международную научную проблему.

В архивах кафедры биохимии до сих пор хранится реторта с образцом карнозина, выделенным руками Гулевича (она находится в руках автора этой книги на последней странице обложки). Северин прошел путь длиной в собственную жизнь, чтобы заложить основы практического применения карнозина в современной медицине (см. рис. 16 на вклейке 1). В итоге этого пути – все расширяющиеся возможности применения карнозина в медицинской практике. Напоминанием о родоначальнике этой научной проблемы служит мемориальная доска Гулевичу, помещенная на стене старого здания МГУ, где он читал свои лекции (см. рис. 17 на вклейке 1).

Глава 5

Общественная деятельность

Каждый стоит столько,
сколько стоит то, о чем
он хлопочет.

Марк Аврелий

В конце 1940-х гг. для недавно организованной Академии медицинских наук наступили трудные времена – партия и правительство СССР обратили свое внимание на идеологическую направленность исследований ее научного корпуса. Академиком-секретарем медико-биологического отделения Академии в тот период был недавно избранный академик С.Е. Северин, пришедший на смену И.П. Разенкову. И весь груз ответственности перед наукой и научным сообществом, с одной стороны, и перед руководством страны, с другой, – лег на его плечи.

На этот период пришлось и смена власти на биологическом факультете МГУ. В послевоенный период деканом факультета был уже упоминавшийся С.Д. Юдинцев, патриот биофака, человек исключительно душевный, помнящий в лицо всех студентов факультета. Проходя по коридору, он мог взять встречного студента за руку и отправить в профком за талонами на питание или в распределитель за валенками. Студенты любили его без памяти. Однажды он организовал культпоход в театр всего биологического факультета. Ставили «Горе от ума». Юдинцев сидел в зале вместе со студентами. После спектакля, восхищаясь постановкой, он удивленно сказал: «Никогда не думал, что можно составить целую пьесу из одних пословиц и поговорок»!

На смену Юдинцеву на факультет пришел сообщник Т.Д. Лысенко, И.И. Презент, не ищущий любви студентов, но претендующий на знание «истины в последней инстанции».

В этот период и в Академии, и в Университете С.Е. Северину приходилось сталкиваться со шквалом антинаучных выступлений. Именно в этот период жизни нашей науки достиг размаха волюнтаризм Лысенко, который беззастенчиво прикрывался авторитетом Сталина. Лысенко «существенно развил» дарвиновскую теорию происхождения видов, утверждая, что в соответст-

вии с «мичуринской биологией» может происходить трансформация сосны в ель, ржи в пшеницу, а овса – в овсюг. Ему вторил Г.М. Бошнян, утверждавший, что он обнаружил «перерождение» одних видов микробов и вирусов в другие. О.Б. Лепешинская бесстрашно демонстрировала возникновение живых клеток из неживой субстанции, черпая эту «субстанцию» из кадушки с дождевой водой, стекающей с крыши ее дачи. Все они требовали безоговорочного одобрения своей деятельности, научного признания и финансовой поддержки.

В такой атмосфере была собрана Объединенная сессия АН и АМН СССР, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова. На ней сформулировали задачи институтов, относящихся к отделению медико-биологических наук АМН. Северин не только должен был организовать это мероприятие, придать ему по возможности приемлемое научное звучание, но и защитить от разгрома тех ученых, чьи труды шли вразрез с точкой зрения, провозглашаемой Т.Д. Лысенко и его окружением.

В этот период Северин показал себя выдающимся организатором. Посмотрим Протокол заседания Бюро Отделения медико-биологических наук АМН СССР от 2 марта 1951 г. (Председатель – С.Е. Северин, Отв. секретарь – С.Е. Карандаев) (Архив РАМН, 1951).

В числе рассматриваемых вопросов – отчет о научно-исследовательской работе за 1950 г. и планах на 1951 г. Докладчик член-корр. АМН А.В. Лебединский. Кроме этого, обсуждали: целесообразность утверждения темы докторской диссертации Н.П. Бехтеревой «Состояние корковых процессов у больных облитерирующим эндоартериитом» (утверждена); преодоление ошибок, допущенных А.В. Лебединским в его учебнике, написанном совместно с А.Г. Гинецинским (отмечено, что ошибки практически преодолены).

Следующий вопрос: отбор и рекомендация в аспирантуру по АМН в свете трехкратного снижения плана приема в аспирантуру в 1951 г. Решено: выработать повышенные критерии, предъявляемые конкурсантам.

Далее: отчет Г.Ю. Малиса по Сухумской медико-биологической станции. По ходу дела обсуждаются планы научных экспериментов и распределение обезьян в Сухумском заповеднике. Подана 31 заявка на 405 животных, в то время как в наличии

всего 425 обезьян. После рассмотрения всех заявок в соответствии с оценкой важности работ было дано разрешение использовать 241 животное.

Изнуряющая череда важных, очень важных и совсем ничемных вопросов способна загрузить любой ум, создать видимость огромной значимости проходившей рутинной работы и похоронить в море записок, запросов и отчетов ожидания конкретных решений, от которых зависела целая армия исследователей в лабораториях и институтах. Но: ни один из поднимаемых вопросов не остается без решения. В сложных случаях создается комиссия и назначаются конкретные сроки подготовки решения. Предлагаются имена ученых, которых следует привлечь в качестве экспертов. Выработанный в этот период С.Е. Севериным стиль работы оказался в дальнейшем применимым при организации любых сколь угодно важных мероприятий. В частности, по воспоминаниям академика РАМН Ю.А. Владимирова, в период, когда С.Е. Северин возглавлял Комитет по Ленинским премиям, эта работа была исключительно хорошо налажена.

В период лысенковского произвола С.Е. Северин показал себя и стратегически, и тактически безупречным политиком. В своей статье, анализирующей итоги упоминавшейся сессии (Северин, 1950), он цитирует президента АН СССР С.И. Вавилова, который «...вынужден был указать, что центр работы советских физиологов значительно переместился в сторону от Павловского учения,... исследовательская мысль и работа шли не по магистрали, а в сторону, по объездам и проселкам,... широкая Павловская дорога обнажилась, по ней последовательно и систематически двигались лишь немногие...». Затем Северин, отмечая ошибки академика И.С. Беритова, действительного члена АМН П.К. Анохина, академика Л.А. Орбели, изложил их в той редакции, которая прозвучала из уст основных докладчиков и выступавших в прениях участников дискуссии. Далее он, уже от своего имени, категорически утверждает, что «ответственность за это несут не только дирекция и руководящие работники соответствующих институтов, но и Бюро отделения медико-биологических наук АМН СССР и Президиум АМН СССР в целом».

Такая «самокритичность» одновременно давала возможность Академику-секретарю медико-биологического отделения АМН выступить с позитивной программой по преодолению ошибок. Он выдвинул задачу «избежать формальной перестройки». Пре-

достерег от попыток «изменить словесные формулировки научных тем с широким использованием терминов, наиболее употребительных в трудах И.П. Павлова, без стремления обеспечить решение общих и частных вопросов разрабатываемой дисциплины». Примечательно следующее высказывание: «Из решений сессии ни в какой мере не вытекает всем научным работникам фронта экспериментальной и клинической медицины начать работу в области экспериментальной физиологии. Специалист должен продолжать работу в избранной им области...». И наконец: «Необходимо иметь в виду, какую огромную возможность исследования закономерностей, характерных для целостного организма, открывает комплексное исследование, стремящееся с разных сторон и разными методическими приемами проникнуть в сущность явления, без познания которой невозможно управлять процессами, протекающими как в здоровом, так и в больном организме».

Все могли быть довольны – корректная формулировка ближайших задач для Бюро отделения АМН СССР сочеталась с гарантией для ученых продолжать заниматься тем, чем они занимаются. Одновременно предостережение *«изменить словесные формулировки научных тем с широким использованием терминов, наиболее употребительных в трудах И.П. Павлова, без стремления обеспечить решение общих и частных вопросов разрабатываемой дисциплины»*, высказанное от имени Президиума сессии, могло на будущее застраховать как объект критики, так и самих критикующих.

Современная научная молодежь, наверное, не в состоянии оценить ни героизма, ни мудрости автора этого выступления, как и понять невежественную оголтелость тех, кто захватил власть в биологической науке того периода... В общении с этими людьми Северин провел около 10 лет своей научной жизни. Для чего? Получил ли он какую-то выгоду от своего положения Академика-секретаря? Явную! Отчетливую!! Бесспорную!!! Она заключалась в том, что только в этом положении он имел реальную возможность защитить научное сообщество от «руководящей роли партии», которая привела бы медицинские и биологические науки к разгрому, как это произошло в 1948 г. на сессии ВАСХНИЛ в отношении генетики.

В подтверждение справедливости этой точки зрения можно обратиться к одному из программных выступлений Академика-

секретаря медико-биологического отделения АМН СССР академика АМН С.Е. Северина в 1951 г. (Северин, 1951). После краткого вступления, где автор декларировал необходимость выдвинутого Объединенной сессией «широкого *внедрения* Павловского учения во все отрасли медицинской науки», чтобы перестроиться структурно и идеологически и организовать планомерное изучение трудов И.П. Павлова, автор перешел к анализу осуществленной структурной перестройки и ее результатов. (Попутно хочется обратить внимание на слово «*внедрение*», которое автор использует для характеристики того, что надо сделать с Павловским учением – оно в русском языке означает не «реализацию», а «преодоление сопротивления»).

Если вчитаться в текст цитируемой статьи, то здесь можно увидеть вовсе не покаяние нерадивых «неумех», тратящих народные деньги на изучение отвлеченных проблем (то, в чем незадолго до этого обвиняли биомедицинскую науку на объединенной сессии АН и АМН СССР), а подробный отчет о серии блестящих побед отечественной науки.

Что же сделано за отчетный период? Был выделен вирус кори и создана вакцина против нее, проведена (впервые в СССР) массовая прививка против кори; синтезирован ряд антигипертензивных препаратов (среди них применяющийся до сих пор дибазол), антибиотиков (в том числе – синтомицин, левомецетин); разработаны и переданы в промышленное производство методы синтеза 20 аминокислот, причем для 5 аминокислот описан способ выделения их природных изомеров из получающихся при синтезе рацематов. В институте антибиотиков в лаборатории Варвары Андреевны Севериной проведены тщательные исследования ферментов, осуществляющих синтез пенициллина (эти данные оказали неоценимую помощь при разработке методов его промышленного получения).

Был выделен вирус рака молочной железы у мышей и исследована возможность его участия в возникновении рака молочной железы человека; раскрыто конкретное содержание термина «клиническая смерть», продемонстрирована возможность поддержания искусственного дыхания с помощью специально разработанных аппаратов искусственного дыхания (одна из моделей передана в производство!). Наконец, описан способ прерывания фибрилляции сердечной мышцы (предвестника клинической смерти), и создан электрический дефибриллятор. Многие из пе-

речисленных достижений были осуществлены не только впервые в СССР, но и впервые в мире. Ради сохранения научных коллективов, получающих столь значимые результаты, стоило работать!

Была в докладе отдана дань и развитию Павловского учения, работам, в которых было показано, что метаболизм правого и левого полушарий различен, что при определенных психических нарушениях целесообразно применение терапии сном для восстановления функций мозга, когда более эффективно используются энергетические возможности организма, установлено участие центростремительных нервов в противовоспалительном действии пенициллина.

Специальное внимание было уделено результатам исследований, проводимых под руководством О.Б. Лепешинской. Ее «лаборатория цитологии» была реорганизована в «Отдел развития живого вещества» в составе Института экспериментальной биологии. Отдел установил деловой контакт с Ленинградским институтом экспериментальной медицины, в плане которого имеется 6 тем по проблеме «живого вещества». План научно-исследовательской деятельности... правильно ориентирован на разработку проблем мичуринской биологии и теоретических положений О.Б. Лепешинской о происхождении клеток из живого вещества и роли живого вещества в организме. В отделе... получены новые данные, расширяющие представления о путях происхождения клеточных элементов из доклеточной формы белка. Не правда ли, весомые достижения?

И всего однажды на протяжении десятистраничного обзора автор позволяет себе проявить неуловимую иронию. Сообщая о единственном фактическом доказательстве теории Лепешинской, которая химическими и физическими методами подтвердила феномен самовоспроизведения аутокатализа тирозина в растворе гликокола, он комментирует: «Важность этих данных несомненна, однако они требуют дополнительного подтверждения»!

Мрачный период зависимости науки от произвола неграмотных чиновников воспринимается сейчас как шизофренический бред, лишенный смысла, пользы, зачастую – неприличный! Он обещенивал нашу науку в глазах иностранцев, в нашем обществе делал научную работу малоперспективным занятием...

Мы далеки от мысли, что на посту Академика-секретаря медико-биологического отделения АМН С.Е. Северин спас отече-

ственную биохимическую науку. Но то, что он сохранил ее от разгрома – это несомненно. Он защищал каждое мало-мальски разумное проявление научного творчества, каждого специалиста, желающего мыслить неординарно, каждого человека, с которым неблагосклонно обошлась Система.

За время работы в Отделении медико-биологических наук АМН Северин приобрел и опыт координации научной деятельности различных научных коллективов, и удовлетворение от зримых результатов этой координации. И когда в 1968 г. С.Е. Северин на Всесоюзном Биохимическом съезде был избран Президентом Биохимического общества, он с готовностью взялся за организацию «Научного Совета АН СССР по проблемам биохимии животных и человека», созданного распоряжением Бюро Президиума АН СССР в 1970 г. В качестве Председателя этого Совета и Президента Биохимического общества за весьма короткое время он осуществил идейное объединение биохимиков нашей страны. Это получилось тем естественней, что подавляющее количество ученых, работающих в этой области, получило образование на его кафедре в МГУ.

Число биохимиков, объединяющихся в структуры Всесоюзного Биохимического общества, очень скоро превысило 6000. Было бы несправедливостью не отметить усилия тех людей, которые используя весьма скромные финансовые возможности и не имея современной оргтехники, выполняли всю организационную работу – Лидию Ивановну Алексееву и Марию Борисовну Агаларову по Всесоюзному Биохимическому обществу и Ирину Александровну Балашову по Научному Совету. На их плечах лежала организация многочисленных конференций, тематических школ, выездных сессий, Биохимических съездов.

В рамках этих общественных организаций осуществлялась огромная по своему размаху организационная работа. Основную задачу Научного Совета С.Е. Северин видел в координации научных усилий различных коллективов нашей страны и в поддержке молодежи, вступающей в самостоятельную жизнь в науке. В этих условиях Всесоюзное Биохимическое общество и Научный Совет взяли на себя организацию общесоюзных и региональных научных съездов, конференций, школ, семинаров а также и международных научных мероприятий. Ежегодно проводились 2–3 симпозиума или школы, 1 раз в 3–4 года – Всесоюзные съезды, по крайней мере, 1 международное мероприятие в год проводи-

лось в нашей стране. Кроме того, формировались группы так называемого «научного туризма» для участия в международных научных конференциях за рубежом. Интересно, кто-нибудь помнит, что в описываемый период для участия в международных конференциях ученые должны были оформляться как туристы и платить за свою туристическую поездку, «попутно» совмещая voyage с участием в работе того или иного симпозиума в качестве докладчика?

Объем работы Научного Совета характеризуют цифры – за период 1972–1992 гг. только по линии Научного Совета в нашей стране было проведено 56 крупных научных мероприятий, посвященных биохимии мышц, биоэнергетике, циклическим нуклеотидам, углеводному обмену, транспортным АТРазами и другой проблематике.

Особенно внимательно С.Е. Северин относился к возможности участия молодых ученых в международных симпозиумах и конференциях. По его рекомендации много талантливой молодежи участвовало в работе Советско-германских Симпозиумов по регуляции метаболизма, организуемых Севериным в ГДР совместно с Соломоном Раппопортом; Симпозиумов, ежегодно организуемых в США другом и коллегой С.Е. Северина – Джорджем Вебером, регулярно приглашавшим на эти научные встречи советских ученых. Для научной молодежи это была уникальная возможность «примерить себя» к международной науке, вынести свои результаты на строгое обсуждение мировой научной общественности.

Заинтересованное участие принимал С.Е. Северин в развитии научных исследований на так называемой «научной периферии», всегда подчеркивая несуразность этого термина, – в науке периферии не существует. Не жалел усилий в поддержке организации и развития Института биохимии в Ереване (директор – академик Г.Х. Бунатян), Лаборатории транспортных АТРаза в Институте физиологии в Тбилиси (зав. лабораторией – профессор З.П. Кометиани), Отдела биохимии в Гродно (директор – профессор Ю.М. Островский), Института биохимии в Киеве (директор – профессор В.К. Лишко).

Однажды (это произошло в 1971 г.) Северина посетил Лев Исакович Иржак – он принес в подарок монографию, содержащую материалы его исследований по дыхательной функции крови, проводимых в Сыктывкарском университете (Иржак, 1964).

Они долго беседовали о современном состоянии этой области биохимии, в которой С.Е. Северин начинал свою научную деятельность. Иржак выразил огорчение тем, что недоступны некоторые точные константы по газам крови, Северин ответил: «Почему же недоступны? Очень даже доступны». Он без задержки назвал фамилию дипломника кафедры, занимавшегося этой проблемой и год выполнения дипломной работы. Ее извлекли из шкафа, заполненного дипломными, кандидатскими и докторскими работами, выполненными под его руководством, и через несколько минут собеседники погрузились в проблемы количественного анализа газов крови...

А в следующем году к Сергею Евгеньевичу Северину пришел из Минвуза запрос о целесообразности создания в Сыктывкарском университете лаборатории для исследования дыхательной функции крови при гипероксии. С.Е. Северин поручает И.А. Балашовой съездить в Сыктывкар к Иржаку, посмотреть обстановку на месте. По возвращении он выспрашивает у Балашовой ее впечатления:

– Ирина Александровна, а все-таки, что там есть у него, кроме письменного стола?

– Большой энтузиазм.

– А еще?

– Еще пламенный фотометр есть.

– Ну, если есть стол, пламенный фотометр и энтузиазм, организацию лаборатории надо поддержать!

И новая лаборатория вошла в научную жизнь страны...

Северин поддерживал разнообразные научные контакты с Л.И. Иржаком. Он рекомендовал его в состав Бюро Научного Совета по проблемам биохимии животных и человека. Согласился редактировать монографию Иржака, вышедшую в издательстве «Наука» (Иржак, 1975). Приглашал с докладами о работе его лаборатории на сессии Научного Совета.

Подводя итоги развития биохимии в нашей стране к 50-летию советской власти, С.Е. Северин (1967) отмечал центры кристаллизации, опираясь на которые, можно было обеспечить дальнейший рост биохимической науки. Это были пионерские работы Г.Е. Владимирова по высокогорной гипоксии (Ленинград), С.Я. Капланского по особенностям азотистого обмена при нарушениях кровоснабжения (Москва), исследования лаборатории (позднее – института) В.А. Неговского по биохимии погранич-

ных состояний, оригинальные работы Е.М. Кребса, Н.А. Вержбинской, Н.Н. Демина, Р.Н. Этингоф (Ленинград), А.В. Палладина, Д.Л. Фердмана (Киев), П.А. Кометиани, М.М. Заалишвили (Тбилиси), У.С. Тарве, Л.Я. Тяхепыльда (Тарту), А.А. Галояна (Ереван), В.С. Шапота (Витебск), Л.П. Гринию (Москва)... Все эти исследования получали поддержку Всесоюзного Биохимического общества и Научного Совета.

Особенное внимание, даже предпочтение, отдавалось молодежи из союзных республик, когда изыскивались возможности для командирования биохимиков за границу – на конференции или для научной стажировки. Складывается впечатление, что скромные финансовые возможности того времени использовались для поддержки научной молодежи гораздо эффективнее, чем это делается в настоящее время в некоторых бывших союзных республиках, так гордящихся ныне своей независимостью.

Советская политическая система накопила много ошибок, особенно негативно сказавшихся на развитии нашей науки. Наибольший вред принесло ограничение в свободе научных контактов и международных научных связей. Но за отказ от этих ограничений мы заплатили цену, неизмеримо большую, чем стоимость достижений, которые мы утратили при разрушении политической системы. Многие научные школы, создававшиеся в то время, не прошли проверки на прочность. В «советский» период закладывались основы новых направлений биохимии, превратившихся сейчас в самостоятельные науки и принеших славу и гордость отечественному естествознанию. Их возглавили ученые, ставшие родоначальниками новых научных школ – В.П. Скулачев (биоэнергетика), В.А. Гвоздев (молекулярная генетика), С.В. Шестаков (биохимическая генетика микроорганизмов), Р.Н. Глебов (биохимия мозга), В.А. Ткачук (молекулярная эндокринология). И эти ученые, и многие из тех, кто трудился в этих школах, получили свое первоначальное образование на кафедре С.Е. Северина.

Глава 6

Научная школа С.Е. Северина

Учитель! Воспита́й ученика,
чтобы было у кого учиться!

Древняя мудрость

Жизнь С.Е. Северина охватила почти столетний период, вместе с Великой Отечественной войной, эвакуацией, организацией институтов, лабораторий, новых направлений науки, создание отечественной биохимической школы. В большинстве случаев С.Е. Северину сопутствовала удача, и в период воплощения новых научных концепций на кафедре биохимии он находил поддержку и у декана биологического факультета, и у ректора МГУ, и в Правительстве нашей страны, где он настойчиво добивался увеличения финансирования отечественной биологической науки. Каких усилий стоило ему это – мы, счастливики, жившие под прикрытием его благожелательности и при его постоянной поддержке, не отдавали себе отчета. Да и сам Северин не поощрял громких слов и высокопарных речей. Но при каждом удобном случае, получая государственные награды или празднуя свои юбилеи, он подчеркивал, что делит свои научные успехи со своими учениками.

Сергей Евгениевич сплавивал вокруг себя людей, для которых он был естественным центром притяжения. Он научил своих многочисленных учеников смотреть на науку его глазами, и одновременно сам сохранял умение увидеть науку глазами своих учеников. Так создавалась научная школа С.Е. Северина, истинного биохимика-энциклопедиста. Теперь, когда мы глубоко специализировались и стали кто нейрохимиками, кто биоэнергетиками, а кто – клеточными биологами, как трудно сохранить способность охватить всю проблему, а тем более всю науку вообще – одним взглядом!

К ученикам Северин относился строго, но не педантично, я бы даже сказал, празднично. Получить от него нагоняй было даже приятно, – он никогда не отождествлял человека и его ошибку, и даже в суровых отповедях направлял свой гнев не на личность,

а на конкретный промах, и потому хотелось исправить свою оплошность, и рассказывать об этом другим, чтобы предостеречь их тоже... Секрет его общения с учениками состоял в том, что к каждому он относился так персонально и с такой верой в скорые успехи, что эти ожидания хотелось немедленно оправдать! Но, помимо этого, он дарил своим ученикам неизмеримо больше – высокий профессионализм и умение утвердить себя в науке. Его рецепт был очень прост. Он говорил:

– Вы работайте. И любите науку. Не себя в науке, а науку. И все будет хорошо. Работайте!

Бесспорно, что все научные достижения руководимого им коллектива были одухотворены им, Руководителем и Учителем. Особенностью характера Северина являлось то, что ему было интереснее направить чужой интеллект и чужие усилия на решение научной проблемы, чем исследовать эту проблему самому. Наблюдать за развитием исследований, осуществляемых его учениками, было его наслаждением, его восторгом, его работой... Удачи своих учеников он воспринимал с большей радостью, чем собственные успехи. Учить – было его призванием, профессией, делом жизни. Любопытно, что когда в связи с избранием в медицинскую Академию С.Е. Северин писал в 1948 г. свою автобиографию (см. рис. 18 на вклейке 1), к ней прилагался список публикаций соискателя. Так вот, в послужном списке признанного специалиста, работающего в области медицинской биохимии более 20 лет, руководящего несколькими научными коллективами, было всего 48 публикаций! Статьи его учеников к этому периоду составляли несколько переплетенных томов – они до сих пор хранятся на кафедре биохимии МГУ.

Стремление работать под его руководством, учиться у него науке, и делать науку с ним вместе было так сильно, что высшей мечтой его студентов было оказаться в числе аспирантов кафедры. Число кандидатов наук, получивших эту степень у С.Е. Северина, перевалило за 300. Докторов наук им было подготовлено более 20. А это значит, что можно было приехать в любой научный центр практически в любом городе нашей страны – и встретить там тех, кто учился у Сергея Евгеньевича. Так география жизни его учеников совпадала с географией развития биохимической науки в нашей стране. И сейчас, в новых условиях жизни, можно перечислять и перечислять его учеников, представляющих ныне научные центры США, Дании, Германии, Франции и

других стран, но вспоминающих кафедру биохимии МГУ как свой дом. Это тоже было его выражение: открывая кафедральные праздники, Сергей Евгениевич неоднократно говорил:

– Я уверен, что кафедра для всех нас – это второй дом. И помолчав, добавлял: – А для некоторых – и первый!

Действительно, атмосфера теплоты и доверительности в созданном им коллективе была изумительной на протяжении всех лет его жизни – он умел сочетать требовательность и беспощадную критику ошибок (как организационных, так и методических, или научных) с полным доверием к человеку и уважением к его достоинству. На кафедре практически не было «текучности кадров»... – она и вправду была нашим домом, и хотя мы порой не отдавали себе в этом отчета, авторитет учителя ложился своеобразным отсветом на наши биографии, защищал от превратностей судьбы или спасал от несправедливости. К нему приходили за советом и делились всякого рода неудачами выпускники, давно окончившие кафедру, и всегда встречали доброжелательное отношение, понимание и готовность прийти на помощь.

Успехи ученика неотделимы от усилий Учителя. И ныне в каждом направлении российской биохимии работают ученые, с теплотой и гордостью вспоминающие имя С.Е. Северина. Прозорливость в выборе новых научных направлений объяснялась и широтой его собственных научных интересов, и способностью оценить перспективную тему исследования в практически любой области биохимии. И как он радовался, когда ученик делился с ним своими успехами – зависть была чувством, которого он решительно не принимал. И говорил с убеждением:

– Остается только то, что Вы отдаете!

Как строитель возводит дом, подбирая кирпичи друг к другу, так и он расширял фронт научных исследований, проводимых в его коллективе, по мере развития современной науки. В итоге диапазон исследований на его кафедре можно сравнить с задачами целого института. *Биоэнергетика* была представлена гликолизом, изучением основных ферментов цикла трикарбоновых кислот, митохондриальной дыхательной цепью. *Функциональная биохимия* разрабатывалась на примере скелетной мускулатуры: исследовались механизмы мышечного сокращения, обмен ацетилхолина, роль олигомерных ферментов в энергетическом обеспечении и регуляции метаболизма мышечной ткани.

Как только был открыт новый принцип регуляции клеточного обмена с помощью циклических нуклеотидов и протеинкиназ, С.Е. Северин организовал при кафедре проблемную лабораторию для исследований в области *химии ферментов*. Эта лаборатория в нашей стране стала одним из пионеров в исследовании протеинкиназ. Он хотел, чтобы в его коллективе решались самые перспективные и актуальные проблемы науки – Северина не связывала догматическая боязнь выйти за пределы классической биологической химии.

В начале 80-х годов в мировой науке возник интерес к *биотехнологическим подходам* в решении проблем пищевой и медицинской биохимии, в том числе с применением методов геной и клеточной инженерии. Северин и здесь оказался на уровне понимания особенностей и сложностей производства и контроля за влиянием на организм генетически модифицированной пищи. Он активно поддержал создание в МГУ Международного биотехнологического Центра, подчеркивал необходимость придания ему учебно-научного статуса. Вместе с первым директором этой организации, профессором В.Д. Самуиловым и его заместителем, профессором А.П. Садчиковым, он не отказывался тратить время на хождение по инстанциям, вошел в состав Ученого Совета Центра. До последних дней жизни С.Е. Северин сохранял живость ума и ясное понимание важности науки для гуманного развития общества...

В книге Ч. Вазари «Жизнеописания великих художников» описано, как в старости Леонардо да Винчи изобразил на стене своего жилища фигуру Смерти, идущей в его дом с гробом на плечах. И каждый раз, проходя мимо этой картины, Мастер обгонял свою Смерть! Каждому из нас – судьбой, эпохой, удачей в делах – предначертано то, что мы обязаны успеть сделать. Но не каждому удастся обогнать свое время, работая на будущее. С.Е. Северину – удалось...

Глава 7

Страницы дней перебирая...

Приобретай в юности то, что с годами
возместит ущерб, причиненный старостью.
И поскольку пищей старости является мудрость,
действуй в юности так, чтобы старость
не осталась без пищи.

Леонардо да Винчи

Некоторые страницы биографии Сергея Евгениевича Северина, представленные на приведенных здесь фотографиях, отражают его разностороннюю активность, его встречи и обширные контакты.

Участникам этих встреч было интересно наблюдать, как Сергей Евгениевич располагал к себе собеседника, принимал «близко к сердцу» его проблемы. Даже люди, настроенные на отрицательные эмоции, встречали с его стороны такую доброжелательность, интерес, готовность вникнуть в проблему, что невольно отвечали ему тем же. А те, кому посчастливилось быть участником мероприятий с его участием – будь то официальные заседания или дружеские застолья – поражались его умению придать атмосферу деловитости первым и возвысить до трогательного душу пафоса вторые.

На фотографиях, запечатлевших С.Е. Северина в ходе научных дискуссий, во время выступлений перед студентами, при награждении орденом в Кремле, за примеркой бухарского халата на собственном юбилее, – он оставался самим собой, готовым к поддержанию разговора, открытым для нового поворота дискуссий или доброжелательной реплики. Без всяких усилий со своей стороны Сергей Евгениевич везде – центр собрания, покоряющий манерой общения, быстротой реакции, обширной эрудицией, доброжелательностью реакции. Сила его воздействия на собеседника заключалась в том, что уже через несколько минут разговора вы понимали, что в его поведении нет ни капли наигрыша – вы ему действительно интересны как собеседник, он заинтересован в вашем мнении как во мнении специалиста!

Приведенные на 2-й вклейке фотографии располагаются в хронологическом порядке. По ним можно проследить, как движение по жизненному пути меняло его облик, добавляло седины,

морщины... Но не могло справиться с природой его обаяния – на протяжении всей своей жизни С.Е. Северин оставался самым собой – внимательным собеседником, заинтересованным в результатах научного поиска ученым, доброжелательным и мудрым человеком...

По представлению Общества биохимиков и молекулярных биологов РАН, Научного Совета РАН по биохимии и кафедры биохимии МГУ им. Ломоносова в 2000 г. Российская Академия наук учредила ежегодные научные Северинские чтения, на которые приглашаются ученые с лекциями, отражающими достижения в отечественном естествознании. К Северинским чтениям приурочен конкурс на лучшую научную работу студентов МГУ им. Ломоносова, специализирующихся в области биохимии. Это мероприятие, как правило, проводится в день рождения Сергея Евгеньевича. И это тоже – дань любви и уважения учеников к своему Учителю...

Приложение

С.Е. СЕВЕРИН

**ОТКРЫТИЕ КАРНОЗИНА
И АНЗЕРИНА.
НЕКОТОРЫЕ ИХ СВОЙСТВА
«БИОХИМИЯ». 1992. Т. 57. Вып. 9.
С. 1285–1295
(последняя статья, опубликованная
при жизни С.Е. Северина)**

УДК 577.13

© 1992 г. С.Е. Северин

Открытие карнозина и анзерина. Некоторые их свойства

Ключевые слова: карнозин, анзерин, онтогенез, фосфорилирование.

Обзор посвящен истории открытия карнозина и анзерина, установления их структуры, распространения в тканях и появления в онтогенезе. Рассмотрены состояние дипептидов в мышечной клетке, этапы обмена дипептидов и их участие в мышечной функции. Описаны фосфорные эфиры карнозина и анзерина и возможное участие дипептидов и их фосфорных эфиров в процессах окислительного фосфорилирования в митохондриях. Показана мембранотропная активность карнозина и анзерина.

История открытия карнозина. Карнозин ($C_9H_{14}N_4O_3$) был открыт в составе либиховского мясного экстракта В.С. Гулевичем совместно со студентом С. Амираджиби в 1900 г. [1] на Кафедре биологической химии Харьковского университета, которую в то время возглавлял Гулевич. Работе по карнозину предшествовало выполнение им докторской диссертации «О холине и нейтрине: материалы к химическому исследованию мозга». В первой главе этой обстоятельной работы дано определение задач биологической химии, которые Гулевич видел в том, чтобы неуклонно стремиться «отдать себе ясный и точный отчет во всей совокупности синтетических и аналитических процессов, совершающихся в живом организме...».

Несмотря на такую всеобъемлющую формулировку, вполне признающую процессы синтеза в животном организме, при анализе азотистых экстрактивных веществ Гулевич рассматривал их появление лишь как один из этапов деградации более сложных соединений, а отнюдь не как результат специфически направленного синтеза. Именно эта позиция привела к серьезному обсуждению возможности образования аспарагилгистидина в качестве продукта распада белков с последующим декарбоксилированием, приводящим к β -аланил-гистидину, т.е. карнозину. По-видимому, в это время еще сильна была точка зрения, согласно которой

процессы биосинтеза характерны для организма растений. В животном же организме превалируют процессы распада, проходящие через многочисленные промежуточные продукты и завершающиеся образованием конечных продуктов обмена веществ, подлежащих выведению из организма.

Успешно завершив защиту диссертации (1896), Гулевич получил двухгодичную командировку за границу и выбрал в качестве места для совершенствования в области биохимии лабораторию профессора Косселя в Марбурге, где тщательно изучил метод разделения на составные компоненты сложной смеси азотистых соединений, разработанный в лаборатории Косселя.

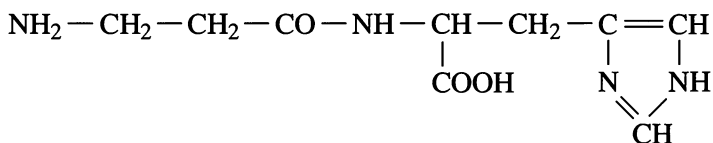
Еще будучи за границей, Гулевич получил извещение о назначении заведующим Кафедрой биологической химии в Харьковском университете (1898–1901 г.). Здесь Гулевич успел до переезда в 1901 г. в Москву выполнить несколько экспериментальных работ, в том числе исследование либиховского мясного экстракта с применением метода Косселя. Это исследование было предпринято в связи с тем, что содержание органического (небелкового) азота в экстракте было значительно больше, чем сумма азота всех известных входящих в состав экстракта соединений. Оно привело к открытию карнозина. Соответствующая публикация появилась в 1900 г. сначала в «*Berichte deutschen. Chem. Gesellschaft*», а затем в «*Hoppe Seyl. Zts. fur Physiol. Chem.*» [2].

Об игнотине. В 1905 г. немецкий биохимик Кутчер выделил из либиховского мясного экстракта основание, названное им игнотином [3]. Судя по описаниям, игнотин по свойствам был близок или даже идентичен карнозину. Получив от Кутчера, в результате направленной ему просьбы, ~1 г игнотина, Гулевич провел сравнительное изучение обоих препаратов – карнозина и игнотина и безупречно доказал их тождество [4]. После непродолжительной, но довольно острой полемики название «игнотин» было исключено в силу признания идентичности этого основания с ранее найденным карнозином.

Раскрытие структуры карнозина. Вскоре Гулевичу удалось показать, что при гидролизе карнозин расщепляется с образованием гистидина (1907 г.) [5] и β -аланина (1911 г.) [6]. Была таким образом установлена структура карнозина, как дипептида, состоящего из гистидина и β -аланина. Эти данные привлекли к себе внимание, так как β -аланин не содержится в составе белков и, следовательно, его появление в молекуле карнозина не могло

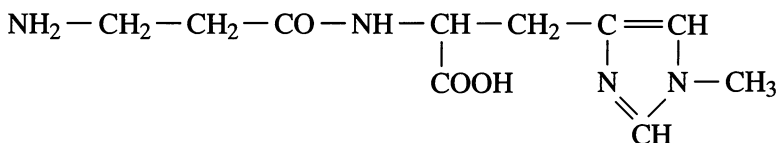
трактоваться как результат постепенной деградации белков. Однако в исследованиях Гулевича не ставился вопрос о возможности синтетического образования дипептида – настолько непреложной казалась в то время идея о принципиальной невозможности синтетических процессов в животном организме.

Намеченная Гулевичем программа исследований карнозина, включавшая его химический синтез, оказалась невыполнимой из-за начавшейся Первой мировой войны. Синтез осуществили Барджер и Тутин [7] и Бауман и Ингвальсен [8] в 1918 г. Эти работы окончательно утвердили структуру дипептида β-аланил-L-гистидина (карнозин):



Выяснилось также, что значительные количества его содержались лишь в скелетной мускулатуре млекопитающих; в мускулатуре птиц карнозина не находили.

Открытие анзерина. В 1928 г. одновременно Н.Ф. Толкачевской [9] в лаборатории В.С. Гулевича (в мышцах кур) и Д. Аккерманом и сотр. [10] (в мышцах гуся) был открыт метилкарнозин, названный Аккерманом «анзерин» ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$) (anser, anseris – гусь; это название и утвердилось литературе):



Оказалось, что в мышцах различных позвоночных животных могут встречаться как индивидуальные дипептиды, так и составляющие их аминокислоты в самых различных сочетаниях, особенно в мышцах рыб. Качественное и количественное определение дипептидов, составляющих их аминокислот гистидина и β-аланина, а также других свободных аминокислот стало несравненно более простым и доступным после того, как Н.А. Юдаев разработал и описал для этой цели оригинальную модификацию метода распределительной хроматографии на бумаге, позволившую разделять и количественно определять перечисленные соединения [11].

Содержание азота карнозина и анзерина (мг-%) на влажный вес мышц различных позвоночных животных [12]

Вещество	Рыбы			Птицы				Млекопитающие		
	осетр	лосось	навага	куры		утки		кролик	лошадь	кошка
				мышцы		грудная мышца				
				грудная	ножная	дикие	домашние	икроножная мышца		
Карнозин	60	—	—	102	25	16	14	19	108	55
Анзерин	—	227	16	175	75	98	115	113	11	111
β-аланин	17	—	29							
Гистидин	Следы									

Приведенные в табл. 1 данные хорошо иллюстрируют разнообразие сочетаний дипептидов и составляющих их аминокислот в мышцах различных представителей позвоночных животных, главным образом рыб. Разобраться в причинах большего или меньшего содержания дипептидов или составляющих их аминокислот в скелетных мышцах различных животных в настоящее время не представляется возможным.

О связанном состоянии дипептидов в мышцах. Следует упомянуть, что дипептиды в мышцах находятся, по-видимому, не в свободном состоянии, а участвуют в образовании мышечных структур.

Во всяком случае дипептиды не диффундируют в рингеровский раствор, окружающий изолированную мышцу лягушки. Однако диффузия значительно ускоряется, если в раствор погружена мышца, взятая через некоторое время (несколько часов) после смерти лягушки. Можно было предположить, что карнозин связан с белками мышц. В связи с этим было проведено аккуратное осаждение белков мышечной сыворотки. Оказалось, что выпадающий осадок всегда увлекает с собой карнозин, количество которого в осадке заметно уменьшалось после выстаивания мышечной сыворотки в течение 1–2 ч при комнатной температуре.

Из этих результатов можно заключить, что в мышечной сыворотке между белками и карнозином существует непрочная связь, легко распадающаяся при комнатной температуре. В пользу заключения о связанном состоянии карнозина в мышечной

сыворотке говорят также опыты В.Н. Тюниной [13] с ультрафильтрацией. Убыль карнозина в ультрафильтрате по сравнению с мышечной сывороткой составляет ~70%.

Связь между неразрушенными структурами мышечной ткани и карнозином может быть и более прочной. Этим объясняется необходимость повторять экстракции из мышечного фарша большим объемом воды не менее 5–6 раз при 60° для более полного извлечения карнозина*.

В дальнейшем в качестве начального этапа выделения карнозина применялось осаждение белков денатурирующими агентами (например, CCl_3COOH), одновременно извлекающими экстрактивные вещества.

Время появления дипептидов в мышцах. Когда и каким образом появляется в скелетной мускулатуре карнозин, а также его метилированное производное – анзерин?

В филогенезе дипептиды обнаруживаются лишь в тканях позвоночных животных и то с некоторыми исключениями. Имеются в виду наиболее низко организованные представители класса рыб, скелетные мышцы которых не содержат ни дипептидов, ни составляющих их аминокислот (например, бельдюга, морской дракон). Широко представлены рыбы, мышцы которых содержат один из дипептидов (например, много карнозина) и одну из составляющих аминокислот – β -аланин и лишь следы гистидина (например, осетр, белуга) или анзерин и β -аланин (например, треска и навага) или, наконец, много анзерина и гистидина (например, лосось), – а карнозин и β -аланин отсутствуют. Словом, дипептиды и составляющие их аминокислоты могут встречаться в составе скелетных мышц в любых сочетаниях [2]. Дело последующих исследований в области биохимической эволюции – раскрыть закономерности распределения рассматриваемых соединений в скелетной мускулатуре позвоночных животных.

Отчетливее рисуются закономерности, согласно которым в скелетных мышцах высших позвоночных животных в процессе онтогенеза появляются характерные для них азотистые экстрактивные вещества. Это было изучено на кроликах и на нескольких представителях птиц – курах, утках, грачах. Общей закономерностью является появление на ранних стадиях онтогенеза – в эмбриональный период – в составе мышц свободных аминокислот, в том

* Этот метод извлечения карнозина из мясного фарша был принят в лаборатории В.С. Гулевича.



Биохимический практикум в старом здании МГУ на Моховой



**С.Е. Северин (во втором ряду в центре) и Н.П. Мешкова
(во втором ряду третья справа)
среди слушателей курсов городского мед.-уч. комбината, 1934 г.**



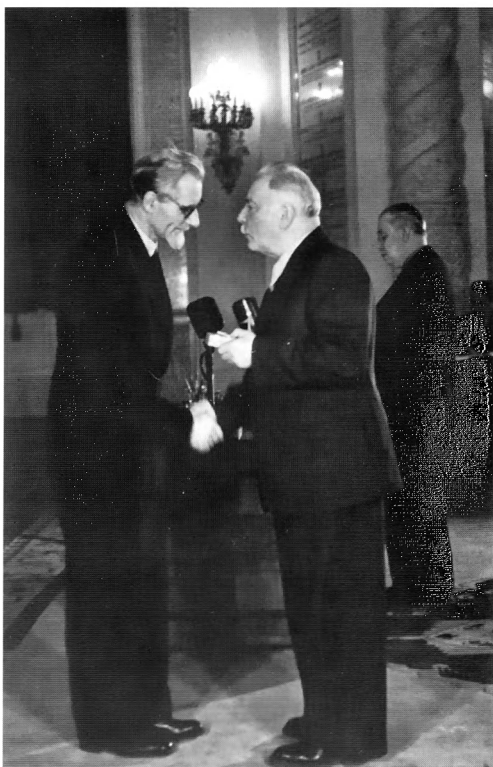
**С.Е. Северин экзаменует студента биофака МГУ Артемьева,
1935 г.**



**Х.С. Коштойац, Б.А. Кудряшов и С.Е. Северин
в составе экзаменационной комиссии, 1951 г.**



С.Е. Северин с группой участников научного симпозиума в музее И.П. Павлова в Рязани, 1951 г.



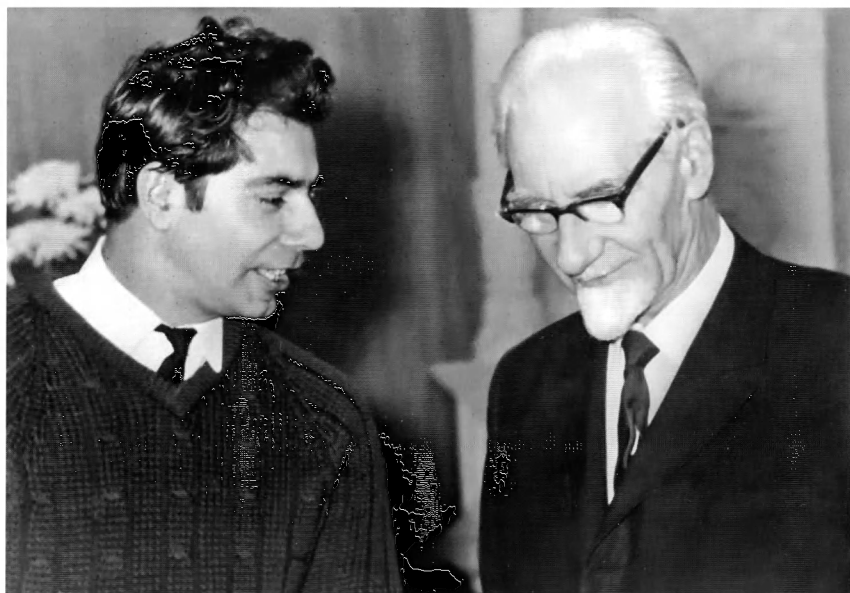
К.Е. Ворошилов вручает в Кремле орден Ленина академику С.Е. Северину, 1955 г.



С.Е. Северин среди лауреатов Американской Ассоциации содействия науке, 1973 г.



С.Е. Северин обсуждает с сотрудницей Л.В. Белоусовой результаты текущих экспериментов, 1974 г.



Сергей Евгениевич Северин с сыном Евгением, 1974 г.



Сергей Евгениевич Северин с супругой Варварой Андреевной, 1975 г.



**Сергей Евгеньевич с дочерью Ириной,
1990 г.**



**Декан Биологического факультета МГУ профессор М.В. Гусев
поздравляет С.Е. Северина с 80-летним юбилеем, 1981 г.**



**Поздравляют с юбилеем ученики – Н.Н. Чернов и А.Д. Виноградов,
1981 г.**

**Поздравляет академик
А.С. Спирин, 1981 г.**



Поздравляют О.В. Добрынина и А.И. Арчаков, 1981 г.



Поздравляют студенты, 1981 г.



**Т.С. Саатов преподносит бухарский халат С.Е. Северину,
1981 г.**



**В кулуарах – три ученика С.Е. Северина –
академики В.А. Гвоздев, В.П. Скулачев и С.В. Шестаков, 1981 г.**



Большая биологическая аудитория во время торжественного заседания, посвященного 80-летию С.Е. Северина, 1981 г.



С.Е. Северин среди участников Менделеевского съезда в Алма-Ате, 1979 г.



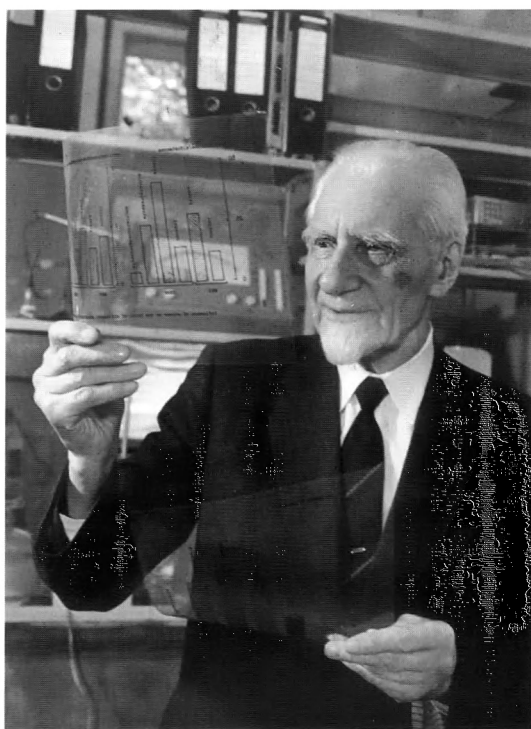
**Участники XX ежегодного Симпозиума по регуляции активности ферментов,
Индианаполис, США, 1980 г.**



**Участники V Всесоюзного Симпозиума по циклическим нуклеотидам,
Рязань, 1985 г.**



Старейшие профессора Биологического факультета МГУ – Л.В. Крушинский, С.Е. Северин, Я.Я. Рогинский, Э.Г. Беккер, Б.А. Кудряшов



С.Е. Северин в последние годы жизни

**Ежегодные
Северинские чтения**



**Академик РАН, про-
фессор В.А. Ткачук –
докладчик Северинских
чтений, 2002 г.**



Академик РАМН, профессор Ю.А. Владимиров – докладчик Северинских чтений, 2005 г.



Заведующий кафедрой биохимии МГУ профессор Н.Б. Гусев награждает победителей конкурса на лучшую студенческую научную работу 2006 г.



В зале заседаний...



... и в кулуарах Северинских чтений

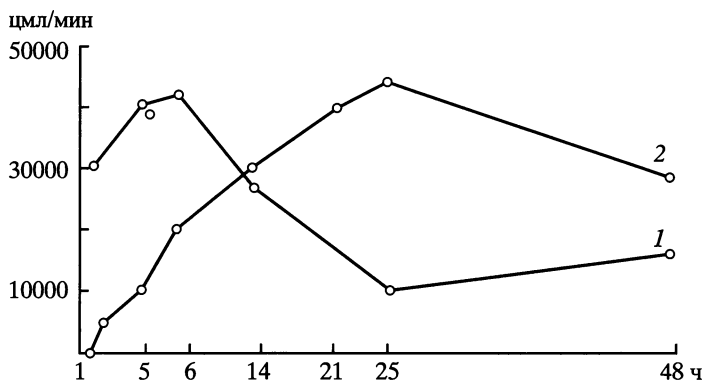


Рис. 1. Содержание радиоактивного изотопа ^{13}C (общее число импульсов) в составе карнозина (1) и анзерина (2) мышечной ткани цыплят после парентерального введения меченого ^{14}C β -аланина. По оси абсцисс – время после введения β -аланина (ч), по оси ординат – число импульсов в 1 мин

числе и входящих в состав карнозина. Последовательность появления β -аланина и гистидина в составе мышц различных животных своеобразна, в связи с чем отсутствие той или иной аминокислоты может явиться лимитирующим фактором для синтеза карнозина.

В конце эмбрионального периода развития кроликов и в первую неделю после рождения их мышечная ткань содержит свободный β -аланин и лимитирующим фактором для синтеза карнозина является отсутствие свободного гистидина. Инъекция этой аминокислоты приводит к быстрому увеличению в мышцах содержания карнозина и убыли β -аланина [14]. Во всех известных нам случаях в мышечной ткани появляется карнозин, а затем на смену ему (по крайней мере частично) приходит анзерин. Эти соотношения были обнаружены и описаны О.В. Добрыниной [15], показавшей, что в мышечной ткани развивающегося цыпленка, после инъекции меченого по углероду β -аланина метка обнаруживается сначала в карнозине, а затем (в нарастающих количествах) в анзерине, что сопровождается убылью карнозина (рис. 1).

Все приведенные данные не оставляют сомнения в том, что сначала (в эмбриональный период развития организма птиц или млекопитающих) в составе скелетной мускулатуры обнаруживаются свободные аминокислоты, в их числе β -аланин и гистидин. Затем синтезируется карнозин. Теперь хорошо известно, что биосинтез карнозина осуществляется в мышцах под влиянием фермента карнозинсинтетазы. Карнозинсинтетаза найдена также

в обонятельном эпителии и в обонятельной луковице [16]. У некоторых представителей животных процесс биосинтеза в мышцах заканчивается образованием карнозина (например, у лягушек) или лишь в малой степени дополняется образованием анзерина (например, в мышцах свиньи, лошади). Во многих случаях оба дипептида присутствуют в мышцах одновременно в разных соотношениях (например, в мышцах кролика, кошки), иногда анзерин заменяет карнозин практически полностью (например, в мышцах птиц – голубя, грача) [111].

Таким образом, можно считать установленным, что к началу полноценного осуществления сократительной функции в мышечной ткани заканчивается образование сначала карнозина, а затем анзерина – иногда лишь частично, а иногда полностью замещающего карнозин. Следует отметить, что появление в составе скелетных мышц кролика карнозина по времени совпадает с завершением формирования рефлекторной дуги, а также образованием актомиозинового комплекса, способного ответить сокращением на добавление АТФ. Другими словами, обнаружение в мышечной ткани дипептидов совпадает по времени с появлением других признаков завершения формирования сократительной функции мышц и их иннервации. Нарушение связи мышечной ткани с нервной системой (например, путем перерезки седалищного нерва), исключающее произвольную сократительную функцию мышц, приводит к постепенной мышечной атрофии, сопровождающейся прогрессивной убылью карнозина в мышечной ткани (табл. 2).

Как видно из табл. 2, к 19–20 дню после денервации убыль карнозина в мышце выражена очень отчетливо. Что же касается

Таблица 2

Содержание карнозина и анзерина в нормальной (А) и денервированной (Б) мышцах кролика (мг на 1 г сухой ткани) [11]

Число дней после денервации	Потеря веса мышц, %	Карнозин		Анзерин	
		А	Б	А	Б
19	34	2,9	Следы		
21	40	3,5	Следы		
26	42	2,5	0,8	20,9	24,6
38	56	3,1	0,4	14,8	6,4
43	55	2,8	0,4	18,6	9,4
50	50	3,0	0,8	20,9	8,8

анзерина, то спустя 20–26 дней после перерезки седалищного нерва наблюдается даже некоторое повышение содержания этого дипептида и, лишь приближаясь к 40-дневному сроку денервации, обнаруживается его резкая убыль. При исключении функциональной активности мышцы путем тендотомии (перерезка ахиллова сухожилия) и при сохранении иннервации изменения в содержании дипептидов в мышце идут в том же направлении, как и при денервации, но выражены значительно слабее. Таким образом, появление в составе мышц дипептидов и их количественное содержание находятся под контролем нервной системы и тесно связаны с функциональной активностью.

Конечные этапы обмена дипептидов. Распад карнозина на β -аланин и гистидин в организме животных происходит под влиянием фермента карнозиназы, теперь вполне идентифицированного и охарактеризованного. Этот фермент мало активен в мышцах, но обладает высокой активностью в паренхиматозных органах, особенно в почках. Образовавшиеся при этом аминокислоты подвергаются дальнейшим превращениям до конечных продуктов. При парентеральном введении карнозина (опыты на крысах) 30–50% введенного дипептида выводится с мочой в неизмененном виде. Остальная часть азота введенного карнозина выводится в течение первых 2 суток после введения в виде обычных конечных продуктов азотистого обмена, главным образом в виде мочевины [17].

Дипептиды и мышечная функция. В чем же проявляется связь входящих в состав мышц дипептидов с мышечной функцией? Наиболее прямой ответ был получен при записи на кимографе сокращений двух симметричных мышц лягушки (*m. sartorius*) – погруженной в раствор Рингера и погруженной в такой же раствор, но содержащий от 100 до 300 мг-% карнозина или анзерина. Раздражение осуществлялось через нерв. Длительность и амплитуда сокращений мышцы, погруженной в раствор, содержащий дипептид, значительно превосходили соответствующие данные контрольной мышцы [18]. Полученные результаты многократно воспроизводились в разных вариантах опытов и позволили сделать заключение о благоприятном влиянии дипептидов на сократительную способность утомленной портняжной мышцы нервно-мышечного препарата лягушки.

Энергетические ресурсы, необходимые для осуществления работы, в данном случае были получены главным образом (если не исключительно) за счет протекающих в мышце процессов гли-

колиза. Об этом можно было судить при сопоставлении величины проделанной мышцей работы с энергетическим эффектом, соответствующим количеству образованной молочной кислоты. Такое заключение повлекло за собой подробный анализ влияния карнозина на ферментативные реакции, составляющие цепь превращений от гликогена до молочной кислоты.

Влияние дипептидов на анаэробный обмен углеводов. Рассмотрение влияния дипептидов на процессы анаэробного обмена начнем с фосфоролиза гликогена. Соответствующие опыты проводились с препаратом очищенной фосфорилазы b, выделенной из скелетных мышц кролика или быка [19]. Как известно, активность фосфорилазы b в интервале pH 6,0–7,0 остается постоянной. Однако при добавлении в инкубируемую пробу карнозина или анзерина ферментативный процесс резко меняется: если активность фосфорилазы b при pH 6,5 принять за 100%, то при постепенном защелачивании среды до pH 7,0 активность фермента понижается и достигает ~35%. При изменении реакции среды в сторону закисления активность повышается и при pH 6,0 составляет ~145%. Эти данные представляют интерес в связи с оценкой возможной роли дипептидов в фосфоролизе гликогена при мышечной работе: изменяющаяся при этом реакция среды в кислую сторону благоприятствует повышенному образованию продуктов фосфоролиза гликогена, пригодных в качестве материала для энергетического обеспечения работы мышц.

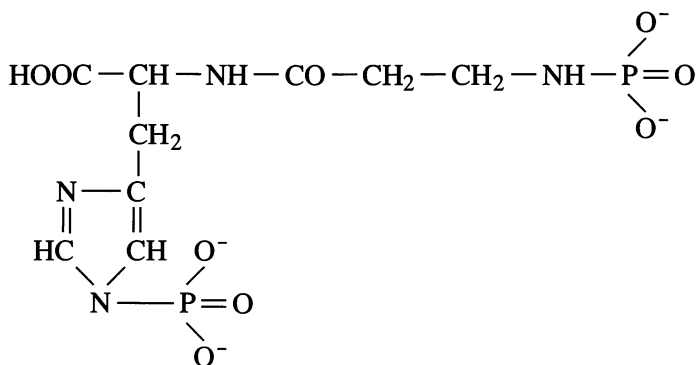
Что касается влияния дипептидов на гликолиз, то добавление карнозина в водные экстракты мышц (например, кролика) оказывает ускоряющее влияние по крайней мере на три отрезка сложного гликолитического процесса: 1) от фосфоролиза гликогена до образования фруктозодифосфата, 2) от фруктозодифосфата до фосфоглицериновой кислоты, 3) от фосфоглицериновой до молочной кислоты. Наблюдавшееся ускорение реакции гликолитической оксидоредукции в опытах *in vitro* в присутствии дипептидов, гистидина и еще некоторых аминокислот следует приписать главным образом снятию этими веществами тормозящего эффекта фосфатного буфера на активность фермента, а не непосредственным активирующим воздействиям на него.

Процессы гликолиза в скелетных мышцах в различные стадии онтогенеза кур и воздействие, оказываемое на них карнозином и анзерином, подробно исследовались Р.И. Скворцовой [20]. Автор

приходит к заключению, что влияние, оказываемое добавленными дипептидами па разных стадиях онтогенеза в опытах *in vitro*, различно, но всегда проявляется в более выраженной уборке неорганического фосфата. Общим итогом проведенных в этом направлении экспериментов можно считать доказательство ускоряющего влияния дипептидов на процессы гликолиза и гликогенолиза в целом, особенно на те стадии, которые связаны с фосфотрансферазными реакциями и эстерификацией минерального фосфата, другими словами, с реакциями, обеспечивающими синтез АТР.

Этот итог может, но крайней мере частично, объяснить более интенсивную работу изолированной мышцы лягушки, погруженной в раствор Рингера с карнозином по сравнению с контрольной. Однако гликолитический путь образования АТР, необходимого для энергетического обеспечения мышечной функции, является мало эффективным по сравнению с окислительным фосфорилированием. Это обстоятельство обусловило детальное изучение влияния дипептидов на процесс окислительного фосфорилирования. Но прежде чем излагать результаты, полученные в этом направлении, целесообразно описать синтез и свойства фосфорилированных производных карнозина и анзерина, хотя эти соединения непосредственно, по-видимому, в реакциях окислительного фосфорилирования не участвуют.

Применение метода, использованного в работе [21] для синтеза фосфокреатина, к карнозину позволило получить производное карнозина в виде кальциевой или бариевой соли, не дававшее diazo-реакции и высвобождавшее при гидролизе две частицы фосфорной кислоты и свободный карнозин. Это соединение легко можно было перевести в растворимую в воде натриевую или калиевую соль дифосфокарнозина:



Последняя способна расщепляться при кислотном и ферментативном гидролизе с освобождением тепла $-11-12$ ккал на 1 моль фосфорной кислоты. Следовательно, связь $N-P$ в рассматриваемых соединениях богата энергией и полученный препарат дифосфокарнозина должен быть отнесен к макроэргическим соединениям. Аналогично можно осуществить и фосфорилирование анзерина, однако в этом случае выделяется лишь монофосфоанзерин, так как остаток фосфорной кислоты может присоединиться лишь к NH_2 -группе β -аланина. Монофосфоанзерин также является макроэргическим соединением, но при его гидролизе освобождается энергия, соответствующая лишь $8,5-8,7$ ккал/моль.

Связь $N-P$ в молекуле фосфокарнозина расщепляется в кислой среде значительно легче, чем в молекуле фосфокреатина. Для демонстрации справедливости этого заключения приведем константы гидролиза в кислой среде: для фосфокреатина в 1 н. HCl при 28° $0,75 \cdot 10^{-2}$, для фосфокарнозина в 0,1 н. HCl при 17° $0,9 \cdot 10^{-2}$. В 1 н. HCl расщепление дифосфокарнозина и фосфоанзерина идет с такой большой скоростью, что определение констант нецелесообразно.

Фосфокарнозин, добавленный к измельченной мышце или мышечному экстракту, ферментативно расщепляется: в первую очередь разрывается связь между азотом аминокислотной группы β -аланина и фосфатом. Медленнее отщепляется остаток фосфорной кислоты, стоящий при азоте имидазольного кольца. После длительного диализа ферментативная активность экстракта исчезает. Естественно было предположить, что фосфорные производные дипептидов, легко распадающиеся под воздействием ферментов мышечной ткани, могут также синтезироваться в ней и принимать участие в транспорте фосфорильных остатков в ходе окислительного фосфорилирования. Однако выявить этот процесс нам не удалось. В то же время стимулирующее действие дипептидов в процессе окислительного фосфорилирования, и в частности в сохранении сопряженности между дыханием и образованием АТФ, не оставляет сомнений.

Коэффициент фосфорилирования (P/O) и дипептиды. Процесс дыхательного или окислительного фосфорилирования в мышечной ткани локализован в митохондриях, богато представленных в красных мышцах (например, в грудных мышцах голубя). Для иллюстрации проведенных опытов и полученных результатов приведем один из многочисленных вариантов эксперимента по окислительному фосфорилированию: измельченную грудную мышцу голубя инку-

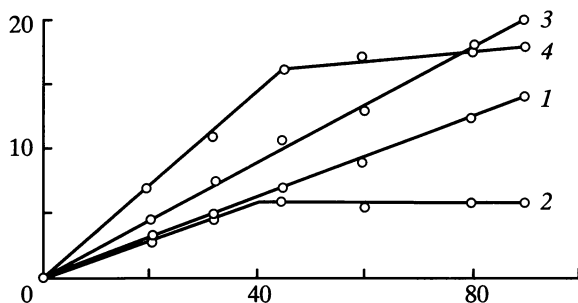


Рис. 2. Влияние анзерина на дыхательное фосфорилирование: 1, 3 – поглощение O_2 ; 2, 4 – лабильный фосфор, измеренный в отсутствие (1, 3) и в присутствии анзерина (2, 4)

бировали в фосфатном буферном растворе, содержащем креатин, в течение различного времени, обычно до 90 мин при 20°. Определяли количество потребленного кислорода и образованного лабильного фосфата на 30, 60 и 90 мин (рис. 2).

Рисунок демонстрирует, что через 40–45 мин инкубации наступает разобщение между дыханием и фосфорилированием. При добавлении в опытные пробы анзерина убыль (связывание) минерального фосфата и потребление кислорода происходят значительно интенсивнее [12, 22]. В большем количестве образуется фосфокреатин и более длительный срок сохраняется сопряжение между дыханием и накоплением лабильного фосфата. В присутствии анзерина значительно меньше падает величина коэффициента фосфорилирования, т.е. отношение Р/О. Очень демонстративны результаты опытов, проведенных на митохондриях, выделенных из грудных мышц голубя. Опытные пробы содержали митохондрии, суспендированные в растворе Рингера, содержащем 0,2% анзерина. Спустя 1 ч инкубации проб при 0° определяли степень набухания митохондрий, количество потребляемого кислорода, связываемого фосфата и коэффициент Р/О. Аналогичные определения проводили с контрольными пробами, где митохондрии находились в рингеровском растворе, не содержащем анзерина. Полученные данные приведены в табл. 3.

Как видно, добавление анзерина в раствор хорошо сохраняло сопряженность между дыханием и фосфорилированием, стабилизировало коэффициент Р/О и, кроме того, предохраняло митохондрии от набухания. Понятно, что рН и осмотическая концен-

**Окислительное фосфорилирование в митохондриях
как функция времени старения**

Время старения, мин	Без анзерина				С анзерином			
	pH	O ₂	Р	Р/О	pH	O ₂	Р	Р/О
		микроатом				микроатом		
0	7,2	12	10	0,83	7,35	16	17	1,06
20		14	8	0,57		15	16	1,06
40		15	0,4	0,03		13	14	1,07
0	7,6	17	30	1,76	7,3	18	42	2,33
20		24	14	0,58		21	40	1,90
40		20	11	0,55		18	36	2,00
60		20	7	0,35		19	35	1,84

трация в пробах тщательно контролировались и на протяжении опыта оставались практически постоянными. Как же объяснить описанное действие анзерина? Сохранение коэффициента P/O связано с предохранением митохондрий от «утечки» через мембрану ионов водорода, другими словами, с сохранением физиологических свойств мембран, обеспечивающих тонкую регуляцию их проницаемости. Возникал вопрос, действуют ли дипептиды и особенно анзерин благоприятно лишь на мембрану митохондрий, препятствуя лишь «утечке» ионов водорода, или это свойство является более универсальным и проявляется также в отношении других мембран и других ионов?

Влияние дипептидов на биомембраны. Известно, что активный транспорт Ca^{2+} в пузырьки саркоплазматического ретикулула энергетически обеспечивается расщеплением АТР Ca^{2+} -зависимой аденозинтрифосфатазой. Возникает вопрос, обладают ли дипептиды свойством восстанавливать физиологические функции этих мембран при их нарушении, приводящем к уменьшению отношения количества аккумулированного в пузырьки Ca^{2+} к количеству расщепленного АТР [23]. Оказалось, что и в этом случае дипептиды восстанавливают физиологические свойства мембран саркоплазматического ретикулула и повышают коэффициент $\text{Ca}/\text{АТР}$. Иначе говоря, дипептиды препятствуют «утечке» ионов Ca^{2+} при их активном транспорте (рис. 3). Наконец, весьма чувствительным к действию дипептидов оказался транспорт калия и натрия через сарколемму, обеспечиваемый Na , K -зависи-

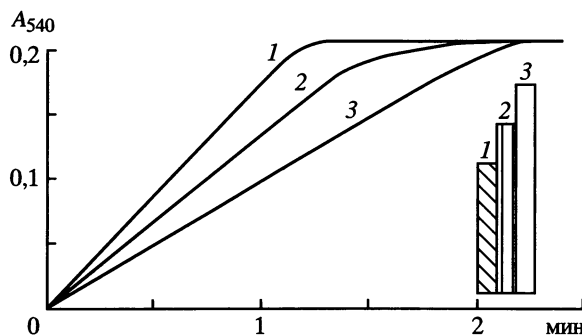


Рис. 3. Кривые (слева) демонстрируют поглощение Ca^{2+} фрагментами саркоплазматического ретикула мышца кролика в буферных растворах имидазола (1), анзерина (2), трис (3). По оси абсцисс – время (мин), по оси ординат – оптическая плотность (A_{540}). Столбики (справа) – отношение поглощенного Ca^{2+} к количеству расщепленного АТР (это отношение, полученное в растворе трис-буфера, принято за 100%)

мой АТРазой [24]. И в данном случае полученный эффект, по-видимому, обусловлен меньшей «утечкой» ионов в силу восстановления физиологического состояния мембран под влиянием дипептидов. Таким образом, дипептиды благоприятно влияют на различные мембраны, восстанавливая их физиологическое состояние и функцию после наступившего повреждения.

Такое воздействие дипептидов можно определить как «мембранопротекторное». Это заключение открывает широкие возможности применения дипептидов для коррекции различных патологических состояний, связанных с нарушением целостности клеточных мембран. Однако сформулированное положение требовало экспериментального подтверждения.

Чтобы разобраться в этом вопросе, было намечено более подробно исследовать мембраны, в частности мембраны саркоплазматического ретикула при транспорте Ca^{2+} . Особенно наглядно выступает действие дипептидов на сохранение физиологических свойств мембран при их нарушении перекисным окислением. Транспорт Ca^{2+} в везикулы ретикула и отношение $\text{Ca}/\text{АТР}$ при перекисном окислении резко нарушаются, однако в присутствии карнозина это нарушение выражено значительно меньше, а при достаточно высокой его концентрации и вовсе отсутствует. Эти данные были получены на саркоплазматическом ретикулуме лягушки, на котором легко удается вызвать образование перекисей при добавлении FeSO_4 и аскорбата или линоленовой кислоты. Позже они были подтверждены и

на других моделях (см. обзор А.А. Болдырева в этом же выпуске журнала).

Активная работа мышц связана с образованием в них перекисных соединений и, следовательно, благоприятное влияние карнозина, повышающее длительность работы изолированного нервно-мышечного препарата, может быть обусловлено нейтрализацией образующихся в мышце перекисей. Нами были воспроизведены опыты, описанные ранее [18], со специальным вниманием к определению содержания карнозина в мышце и омывающем мышцу растворе. Было установлено, что концентрация карнозина в мышце после работы существенно уменьшается. Специально поставленные опыты показали, что с содержащимися в мышце перекисями карнозин реагирует практически мгновенно. Содержание перекисей в ретикулуме при добавлении карнозина существенно убывает.

Таким образом, одна из функций содержащегося в мышце карнозина заключается в нейтрализации образующихся перекисей, разрушающих мембрану и искажающих течение ферментативных процессов, обеспечивающих сократительную активность мышц [25].

Список литературы

1. Gulewitsch W.S., Amiradzibi S. // Ber. deutschen Chem. Ges. 1900. B. 33. S. 1902–1903.
2. Gulewitsch W.S., Amiradzibi S. // Ztschr. Physiol. Chem. 1900. B. 30. S. 565–571.
3. Kutscher Fr. // Ztschr. Untersuch Nahrungs Genussmittel. 1905. B. 10. S. 528.
4. Gulewitsch W.S. // Ztschr. Physiol. Chem. 1905. B. 50. S. 204–208.
5. Gulewitsch W.S. // Ztschr. Physiol. Chem. 1907. B. 50. S. 535–537.
6. Gulewitsch W.S. // Ztschr. Physiol. Chem. 1911. B. 73. S. 434–446.
7. Barder G., Tatin F. // Biochem. J. 1918. V. 12. P. 402–407.
8. Bauman L., Ingvaldsen T. // J. Biol. Chem. 1918. V. 35. P. 263–276.
9. Tolkachevskaya N.F. // Ztschr. Physiol. Chem. 1929. B. 185. S. 28–32.
10. Ackermann D., Timpe O., Potter K. // Ztschr. Physiol. Chem. 1929. B. 183. S. 1–10.
11. Юдаев Н.А. // Успехи соврем. биол. 1950. Т. 30. С. 300–306.
12. Северин С.Е. // Вестн. МГУ. 1972. Т. 1. С. 3–18.
13. Северин С.Е., Тюнина В.Н., Шишова О.А. // Биохимия. 1941. Т. 6. С. 447–452.
14. Северин С.Е., Вульфсон П. // Биохимия. 1959. Т. 24. С. 1002–1009.
15. Добрынина О.В. // Биохимия. 1967. Т. 32. С. 612–618.
16. Margolis F., Tarnoff J. // J. Biol. Chem. 1973. V. 248. P. 451–455.
17. Северин С.Е., Иванов В.И., Карузина Н.П., Юделович Р. // Биохимия. 1958. Т. 23 С. 512–522.
18. Северин С.Е., Кирзон М.В., Кафтанова Т.М. // Докл. АН СССР. 1953. Т. 91. С. 691–694.

19. Severin S.R., Skolysheva I.K., Shur S.A., Vulfson P.L. // Biochem. Inter. 1990. V. 20. P. 227–238.
20. Скворцова Р.И. // Биохимия. 1953. Т. 18. С. 594–602.
21. Zeile K., Fawas G. // Ztschr. Physiol. Chem. 1936. B. 256. S. 193–196.
22. Северин С.Е., Мешкова Н.П. // Докл. АН СССР. 1953. Т. 92. С. 807–810.
23. Болдырев А.А., Лебедев А.В., Ритов В.В. // Биохимия. 1969. Т. 34. С. 119–123.
24. Болдырев А.А. // Биохимия. 1971. Т. 36. С. 826–834.
25. Северин С.Е., Болдырев А.А., Дупин А.М. // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30. С. 32–37.

Кафедра биохимии
Биологического факультета
МГУ им. М.В. Ломоносова. Москва

Поступила в редакцию
25.03.92

S.E. Severin

The discovery of carnosine and anserine. Some properties of the dipeptides

Department of Biochemistry, M, V. Lomonosov Moscow State University

Key words: carnosine, anserine, ontogenesis, phosphorylation.

The history of discovery of carnosine and anserine is reviewed with special reference to the structure and distribution of the dipeptides in various tissues during ontogenesis. The state of the dipeptides in muscle cells, their metabolism and role in muscle activity are considered. The properties of carnosine and anserine phosphoric esters are described, and their putative role in mitochondrial oxidative phosphorylation is discussed. The membranotropic activity of carnosine and anserine is demonstrated.

Основные научные труды (1927–1993) академика С.Е. Северина

В русскоязычных журналах

1. Разенков П.И., Дервиз Г.В., Северин С.Е. К вопросу о влиянии карнозина на желудочную секрецию // Русск. физиол. журн. 1927. Т. 10, № 3–4. С. 191–199.
2. Северин С.Е., Георгиевская Е.Ф. Превращение карнозина в почках // Биохимия. 1938. Т. 3. С. 148–163.
3. Северин С.Е., Тюнина В., Шишова О. К вопросу о связи карнозина с белками мышц // Биохимия. 1941. Т. 6. С. 447–462.
4. Северин С.Е., Иванов В., Карузина Н., Юделович Р. Влияние карнозина на углеводно-фосфорный обмен мышц // Биохимия. 1948. Т. 13. С. 158–168.
5. Северин С.Е., Юдаев Н.А. Содержание карнозина и анзерина в мышцах позвоночных животных в различные стадии онтогенеза // ДАН СССР. 1949. Т. 68. С. 353–357.
6. Северин С.Е. Итоги научной сессии АН СССР и АМН СССР, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова, и задачи институтов отделения медико-биологических наук АМН СССР // Вестн. АМН СССР. 1950. Т. 4. С. 11–15.
7. Северин С.Е., Юдаев Н.А. Изменение содержания карнозина, анзерина и креатина в онтогенезе животных // Биохимия. 1951. Т. 16. С. 286–289.
8. Северин С.Е., Федорова В.Н. Содержание карнозина, анзерина, гистидина и бета-аланина в скелетных мышцах кур в период эмбрионального развития // ДАН СССР. 1952. Т. 82. С. 443–446.
9. Северин С.Е., Миловидова М.К., Бекина Р.М. Эффект карнозина на процессы фосфорилирования в сердечной мышце // ДАН СССР. 1952. Т. 86. С. 1001–1004.
10. Северин С.Е., Диканова А.А. Углеводно-фосфорный обмен в гладких мышцах // Биохимия. 1952. Т. 17. С. 584–592.
11. Северин С.Е., Федорова В.Н. Содержание карнозина, анзерина, гистидина и бета-аланина в скелетных мышцах эмбрионов цыпленка // ДАН СССР. 1952. Т. 82. С. 443–446.
12. Северин С.Е., Мешкова Н.П. Влияние карнозина на окислительное фосфорилирование // ДАН СССР. 1952. Т. 84. С. 105–108.

13. Северин С.Е., Кирзон М.В., Кафтанова Т.М. Влияние карнозина и анзерина на работу изолированной мышцы лягушки // ДАН СССР. 1953. Т. 91. С. 691–694.
14. Северин С.Е., Мешкова Н.П. Влияние анзерина на дыхательное фосфорилирование // ДАН СССР. 1953. Т. 92. С. 807–810.
15. Северин С.Е. Распространение, превращения в организме и биологическое значение карнозина и анзерина // Усп. биол. химии. 1954. Т. 2. С. 355–377.
16. Северин С.Е., Мешкова Н.П., Разумовская Н.И. Снятие анзерином действия ядов на окислительный обмен мышечной ткани // ДАН СССР. 1955. Т. 103. С. 871–874.
17. Северин С.Е. Работы И.М. Сеченова по газам крови и их значение для настоящего времени. К 50-летию со дня смерти Ивана Михайловича Сеченова // Биохимия. 1955. Т. 20. С. 641–644.
18. Северин С.Е. Окислительное фосфорилирование в мышечной ткани после денервации, деафферентации и тиреотоксикоза // Биохимия. 1957. Т. 22. С. 259–465.
19. Северин С.Е., Юй-Шууй. Влияние дипептидов анзерина и карнозина на окислительное фосфорилирование в изолированных митохондриях грудной мышцы голубя // Биохимия. 1958. Т. 23. С. 862–868.
20. Северин С.Е., Ю-шу. Влияние анзерина и карнозина на аэробное фосфорилирование в изолированных митохондриях грудной мышцы голубя // Биохимия. 1958. Т. 23. С. 862–868.
21. Северин С.Е., У-Веймин. Превращения бета-аланина *in vivo* и в изолированной печени // Бюлл. эксп. биол. мед. 1958. Т. 46, № 11. С. 51–55.
22. Северин С.Е., Вульфсон П.Л. Азотистые экстрактивные соединения в мышцах рыб // Биохимия. 1959. Т. 24. С. 1002–1009.
23. Северин С.Е. Синтез и утилизация богатых энергией фосфорных соединений в мышечной ткани при нормальных условиях и некоторых патологических состояниях // Усп. совр. биол. 1959. Т. 48. С. 123–135.
24. Северин С.Е., Диканова А.А. Аминокислотный состав бесклеточных фильтратов гладких мышц позвоночных и беспозвоночных животных // Биохимия. 1960. Т. 25. С. 1012–1017.
25. Северин С.Е., Ян-Шууй. Окислительное фосфорилирование при тиреотоксикозе // Биохимия. 1960. Т. 25. С. 855–864.
26. Северин С.Е., Шестаков С.В., Воробьев О.Е. Влияние карнозина, анзерина, гистидина и некоторых аминокислот на активность дегидрогеназы пировиноградной кислоты из грудных мышц голубя // ДАН СССР. 1961. Т. 138. С. 462–465.
27. Северин С.Е., Зубовская А.М. Альдозазная активность митохондрий сердца кролика // Вопр. мед. химии. 1961. Т. 7. С. 443–444.

28. Северин С.Е. Энергетический метаболизм в сердце и его нарушения при коронарной недостаточности // Кардиология. 1961. Т. 1. С. 3–13.
29. Северин С.Е., Цейтлин Л.А. Анаэробные превращения углеводов в миокарде в норме и при экспериментальном инфаркте миокарда // Вопр. мед. химии. 1961. Т. 7. С. 201–208.
30. Северин С.Е., Цейтлин Л.А. Особенности гликолитической оксидоредукции в экстрактах миокарда // Вопр. мед. химии. 1962. Т. 8. С. 611–616.
31. Северин С.Е., Лю-Шусень. Биосинтез ацетилхолина в нервной и мышечной тканях насекомых // Биохимия. 1962. Т. 27. С. 1085–1091.
32. Северин С.Е. Роль процессов анаэробного и окислительного фосфорилирования в защитной функции организма // Вестн. АМН СССР. 1962. Т. 17. С. 93–101.
33. Северин С.Е., Вульфсон П.Л., Трандафилова Л.Л. Содержание карнозина в различных участках мышц лягушки // ДАН СССР. 1962. Т. 145. С. 215–217.
34. Северин С.Е., Лю-Шусень. Влияние имидазола на биосинтез ацетилхолина в мышечной ткани насекомых // Биохимия. 1963. Т. 28. С. 836–842.
35. Северин С.Е., Кондрашова М.Н., Николаева Л.В. FLA-подобный эффект строфантина К на дыхание саркосом // Вопр. мед. химии. 1963. Т. 17. С. 319–321.
36. Северин С.Е., Бочарникова И.М., Вульфсон П.Л., Григорович Ю.А., Соловьева Г.А. О биологической роли карнозина // Биохимия. 1963. Т. 28. С. 510–516.
37. Северин С.Е., Цейтлин Л.А., Дружинина Т.Н. Ферментативное расщепление дифосфопиридиннуклеотида в гомогенате сердца и скелетных мышц // Биохимия. 1963. Т. 28. С. 145–151.
38. Северин С.Е., Глемжа А.А. Влияние имидазольных производных на пируватдегидрогеназу в мышечной ткани // Биохимия. 1964. Т. 29. С. 1170–1176.
39. Северин С.Е., Цейтлин Л.А. Энзиматическая деградация дифосфопиридиннуклеотида в гомогенате сердечных мышц при экспериментальном инфаркте миокарда // Вопр. мед. химии. 1964. Т. 10. С. 300–305.
40. Северин С.Е., Попова И.А. Участие имидазола, адениловой кислоты, коэнзима А и их ацетильных производных в синтезе и биосинтезе ацетилхолина // Биохимия. 1965. Т. 30. С. 970–979.
41. Северин С.Е., Соловьева Г.А. Роль имидазола и его природных производных в функциональной активности мышц // Бюлл. эксп. биол. мед. 1965. Т. 59, № 5. С. 54–58.
42. Северин С.Е. Проблема биологических свойств природных имидазольных соединений // Усп. совр. биол. 1965. Т. 59. С. 165–186.

43. Северин С.Е., Цейтлин Л.А., Телепнева В.И. Ферментативный синтез НАД из НМН и АТФ в изолированных ядрах сердца, сердечной мышцы и печени кролика // ДАН СССР. 1965. Т. 160. С. 953–955.
44. Северин С.Е., Телепнева В.И., Зайцева Н.Н., Шаркова Е.В. Окислительное фосфорилирование в скелетных мышцах после денервации // Укр. биохим. журн. 1965. Т. 37. С. 787–797.
45. Болдырев А.А., Северин С.Е. Имидазольные производные мышц и обмен веществ в скелетной мускулатуре // Научн. докл. высшей школы. Биол. науки. 1966. № 4. С. 54–57.
46. Глемжа А.А., Зильбер Л.С., Северин С.Е. Разделение и характеристика трех компонентов мышечной пируватдегидрогеназы // Биохимия. 1966. Т. 31. С. 1033–1040.
47. Северин С.Е., Глемжа А.А. Механизм ингибирования липоилдегидрогеназы имидазолом // ДАН СССР. 1966. Т. 166. С. 986–989.
48. Северин С.Е., Вульфсон П.Л., Скольщикова Л.К. Влияние имидазола и ацетилимидазола на свойства фосфоорилазы b // ДАН СССР. 1966. Т. 166. С. 238–241.
49. Северин С.Е. Регуляция метаболизма миокарда // Вестн. АМН СССР. Т. 21. С. 3–9.
50. Северин С.Е. Основные направления изучения биохимии миокарда // Кардиология. 1967. Т. 7. С. 22–30.
51. Северин С.Е., Королева Е.И., Завалишина Р.А. Фосфорилированные производные имидазола и гистидина // Биохимия. 1967. Т. 32. С. 1085–1092.
52. Северин С.Е. Основные направления развития биохимии животных и человека в Советском Союзе // Вопр. мед. химии. 1967. Т. 13, № 5. С. 451–456.
53. Северин С.Е. Участие природных имидазол-содержащих дипептидов в биосинтезе и рецепции ацетилхолина // Усп. совр. биол. 1967. Т. 64. С. 181–196.
54. Северин С.Е., Цейтлин Л.А. Влияние никотинамида на содержание богатых энергией фосфорных соединений в сердце в норме и при экспериментальном инфаркте миокарда // Вопр. мед. хим. 1967. Т. 13. С. 498–502.
55. Северин С.Е., Артение В. Выделение, частичная очистка и некоторые свойства холинацетилтрансферазы из мозга кролика // Биохимия. 1967. Т. 32. С. 125–132.
56. Северин С.Е. 50 лет советской биохимии // Вестн. АМН СССР. 1967. Т. 22. С. 30–41.
57. Северин С.Е., Цейтлин Л.А., Телепнева В.И. Биосинтез никотинамид мононуклеотида в сердечной мышце // Биохимия. 1967. Т. 32. С. 181–188.

58. *Северин С.Е., Цейтлин Л.А., Бойко С.С.* Содержание тиамин- и аденин-дифосфат содержащих ферментов при инфаркте миокарда, вызванном адреналином // *Вопр. мед. химии.* 1968. Т. 14. С. 622–627.
59. *Зубовская А.М., Степанян Н.О., Северин С.Е.* Влияние кордиамина на дыхание и окислительное фосфорилирование в сердечной мышце кролика // *Вопр. мед. химии.* 1968. Т. 14. С. 533–538.
60. *Броуде Л.М., Дервиз Г.В., Северин С.Е.* Академик Владимир Сергеевич Гулевич (1867–1933) // *Биохимия.* 1968. Т. 33. С. 195–202.
61. *Северин С.Е., Болдырев А.А., Лебедев А.В., Стволинский С.Л.* Значение рН среды для эффекта имидазола и его производных на нервно-мышечную передачу возбуждения // *ДАН СССР.* 1968. Т. 179. С. 221–2245.
62. *Северин С.Е., Мишукова Е.А., Абдалла М.О., Ткаль В.В.* О значении структурных элементов клетки для гликолитического процесса в мышечной ткани // *Вопр. мед. химии.* 1968. Т. 14. С. 205–209.
63. *Северин С.Е.* Молекулярные основы действия лекарств // *Вестн. АМН СССР.* 1968. Т. 23. С. 53–63.
64. *Северин С.Е., Артение В.* Влияние цистеина и имидазола на активность и стабильность холинацетилтрансферазы // *Вопр. мед. химии.* 1968. Т. 14. С. 89–94.
65. *Северин С.Е., Болдырев А.А.* Значение ионного соотношения Na/K для функции саркоплазматического ретикулаума // *ДАН СССР.* 1968. Т. 188. С. 1415–1417.
66. *Северин С.Е.* Молекулярные основы регуляции активности ферментов // *Изв. АН СССР.* 1969. Т. 6. С. 797–810.
67. *Северин С.Е., Скулачев В.П., Ягузинский Л.С.* Возможная роль карнитина в транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану // *Биохимия.* 1970. Т. 35. С. 1250–1253.
68. *Северин С.Е.* Фундаментальные принципы диалектического материализма и достижения биохимической науки // *Изв. АН СССР.* 1970. Т. 3. С. 325–336.
69. *Хайлова Л.С., Глемжа А.А., Северин С.Е.* Выделение пируватдегидрогеназы из пируватдегидрогеназного комплекса грудной мышцы голубя // *Биохимия.* 1970. Т. 35. С. 536–542.
70. *Северин С.Е., Филиппов П.Р., Кочетов Г.А.* Металлоэнзимы // *Усп. совр. биол.* 1970. Т. 69. С. 241–260.
71. *Северин С.Е., Тепенева В.И., Цейтлин Л.А.* Выделение, очистка и свойства миокардиальной НАД-киназы // *Биохимия.* 1970. Т. 35. С. 329–335.
72. *Северин С.Е., Болдырев А.А., Петухов В.Б.* Пресинаптический эффект имидазола и карнозина // *ДАН СССР.* 1970. Т. 194. С. 471–474.

73. *Мирошниченко В.П., Попова И.А., Северин С.Е.* Выделение, очистка и характеристика холинацетилазы из плаценты человека // Биохимия. 1971. Т. 36. С. 1274–1281.
74. *Северин С.Е., Козлова Н.В., Вульфсон П.Л.* Ацетилирование гликогенфосфорилазы *a* // Биохимия. 1971. Т. 36. С. 1259–1266.
75. *Северин С.Е., Гомазкова В.С.* Очистка и разделение альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса из грудных мышц голубя // Биохимия. 1971. Т. 36. С. 1099–1106.
76. *Северин С.Е.* Взгляд на пройденный жизненный путь // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17, № 6. С. 564–574.
77. *Попова И.А., Северин С.Е.* Фотоинаktivация Mg- и Na+K-зависимых АТФаз цитоплазматических мембран сердца крысы // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17, № 6. С. 575–578.
78. *Северин С.Е., Тепенева В.И., Цейтлин Л.А.* Фотоинаktivация НАД-киназы из сердца голубя // Биохимия. 1971. Т. 36. С. 1014–1019.
79. *Северин С.Е., Королева Е.И., Завалишина Р.А.* Синтез и некоторые свойства фосфорных производных природных имидазол-содержащих дипептидов // Биохимия. 1971. Т. 36. С. 636–642.
80. *Северин С.Е., Цейтлин Л.А., Бойко С.С.* Биосинтез тиаминдифосфата в миокарде в норме и при экспериментальном миокарде, вызванном адреналином // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17. С. 33–37.
81. *Северин С.Е.* Биологическая роль природных дипептидов скелетной мускулатуры // Вестн. МГУ (сер. биол. почв). 1972. № 1. С. 3–17.
82. *Гомазкова В.С., Северин С.Е.* Множественность форм декарбоксилазного компонента альфа-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса из грудной мышцы голубя // Биохимия. 1972. Т. 37. С. 637–647.
83. *Северин С.Е., Королева Е.И., Завалишина Р.А.* Синтез и свойства фосфорилированных производных N-метилимидазола // Биохимия. 1972. Т. 37. С. 834–840.
84. *Степанова Н.С., Северин С.Е.* Роль транскетолазы в неокислительных превращениях пентозофосфатов в нормальном и гипертрофированном сердце // Биохимия. 1972. Т. 37. С. 1048–1055.
85. *Хайлова Л.С., Фейгина М.М., Георгиу С., Северин С.Е.* Четвертичная структура мышечной пируватдегидрогеназы // Биохимия. 1972. Т. 37. С. 1312–1314.
86. *Хайлова Л.С., Кереева Д.Н., Северин С.Е.* Активные группы мышечной пируватдекарбоксилазы, изученные с помощью фотоокисления в присутствии бенгальского розового // Укр. биохим. журн. 1972. Т. 44. С. 718–723.
87. *Северин С.Е., Степанова Н.С.* Синтез пентозофосфата в сердечной мышце и роль эритрозо-4-фосфата в этом процессе // Биохимия. 1973. Т. 38. С. 583–588.

88. Северин С.Е., Степанова Н.С. Пентозный путь трансформации углеводов в сердечной мышце (регуляторная роль эритрозо-4-фосфата) // Изв. АН СССР. 1974. Т. 3. С. 416–424.
89. Северин С.Е., Северин Е.С., Михайлова Л.И. и др. Специфическая модификация активного центра фосфорилазы b пиридоксаль-5'-хлорметилфосфонатом // ДАН СССР. 1975. Т. 220. С. 478–481.
90. Северин С.Е., Бушуев В.Н., Шноль С.Э., Вишневская З.И., Голованов И.Б. Исследование комплексов карнозина с нуклеотидами методом ядерного магнитного резонанса высокого разрешения // Биохимия. 1976. Т. 41. С. 197–201.
91. Северин С.Е., Мешкова Н.П., Матвеева Л.Н., Микеладзе Д.Г. Механизм действия сукцинил-КоА-синтетазы из грудной мышцы голубя // ДАН СССР. 1976. Т. 227. С. 1010–1013.
92. Добровольский А.Б., Гусев Н.Б., Мартынов А.В., Северин С.Е. Исследование протеинкиназы, специфичной к тропонину Т // Биохимия. 1976. Т. 41. С. 1291–1296.
93. Северин С.Е., Гомазкова В.С., Красовская О.Е., Мельникова О.Ф. Кинетические свойства альфа-кетоглутарат дегидрогеназы из грудной мышцы голубя // ДАН СССР. 1976. Т. 229. С. 755–757.
94. Северин С.Е., Болдырев А.А., Дупин А.М. Биологическая роль гистидиновых дипептидов в возбудимых тканях // Вопр. мед. химии. 1984. Т. 30, № 3. С. 32–36.
95. Дупин А.М., Беманандзара М., Стволинский С.Л., Болдырев А.А., Северин С.Е. Мышечные дипептиды – природные ингибиторы перекисного окисления липидов // Биохимия. 1987. Т. 52. С. 782–787.
96. Скольшиева Л.К., Вульфсон П.Л., Шур С.А., Северин С.Е. Роль гистидиновых остатков в рН регуляции фосфорилазы b из скелетных мышц кролика // ДАН СССР. 1989. Т. 307. С. 246–249.
97. Северин С.Е., Болдырев А.А., Стволинский С.Л. и др. О радиомодифицирующих свойствах карнозина // Радиобиология. 1990. Т. 30. С. 765–768.
98. Корочкина Л.Г., Хайлова Л.С., Северин С.Е. Исследование пируватдегидрогеназного комплекса методом кругового дихроизма // Биохимия. 1991. Т. 56. С. 1840–1849.
99. Северин С.Е. Открытие карнозина и анзерина. Некоторые их свойства // Биохимия. 1992. Т. 57. С. 1285–1295.
100. Корочкина Л.Г., Хайлова Л.М., Северин С.Е. Влияние фосфорилирования на каталитическую функцию мышечного пируватдегидрогеназного комплекса // Биохимия. 1993. Т. 58. С. 1503–1512.

В иностранных журналах

101. *Severin S.E., Tseitlin L.A.* Characteristics of glycolytic oxidoreduction in myocardial extracts // Fed. Proc. Transl. Suppl. 1963. Vol. 22. P. 938–940.
102. *Severin S.E., Meshkova N.P., Kariavkina O.E.* Relation between oxidative phosphorylation, creatine kinase and adenosine triphosphatase activities in the skeletal muscle of pigeons and rabbits // Acta Biol. Med. Germ. 1963. Vol. 11. P. 667–674.
103. *Severin S.E., Kondrashova M.N., Nikolaeva L.V.* ADP-like action of strophanthin K on sarcosome respiration // Fed. Proc. Transl. Suppl. 1964. Vol. 23. P. 430–432.
104. *Severin S.E.* Problems concerned with the biological activity of naturally occurring imidazole compounds // Proc. Plen. Lect. of the 6th Intern. Congress of Biochemistry. N.Y., 1964.
105. *Severin S.E., Scharkova E.V.* Various properties of acetyl-CoA-synthetase from rabbit hearts // Acta Biol. Med. Germ. 1967. Vol. 19. P. 869–878.
106. *Severin S.E., Tseitlin L.A.* Biosynthesis and degradation of nicotinamide coenzymes in the myocardium // Circ. Res. 1974. Vol. 35 (Suppl. 3). P. 121–128.
107. *Severin S.E., Feigina M.M.* Alpha-keto acid dehydrogenases and acyl-CoA synthetases from pigeon breast muscle // Adv. Enzyme Regul. 1976. Vol. 16. P. 1–21.
108. *Gusev N.B., Dobrovolsky A.B., Severin S.E.* Isolation and some properties of troponin T kinase from rabbit skeletal muscle // Biochem. J. 1980, Vol. 189, P. 219–226.
109. *Risnik V.V., Dobrovolsky A.B., Gusev N.B., Severin S.E.* Phosphorylase kinase phosphorylation of skeletal muscle troponine T // Biochem. J. 1980. Vol. 191. P. 851–854.
110. *Severin S.E.* Life and scientific activity // In: Selected topics in the history of biochemistry: personal recollections (Ed. G. Semenza) Comp. Biochem. 1983. Vol. 35. P. 365–390.
111. *Boldyrev A.A., Dupin A.M., Bunin A.Ya., Babizhaev M.A., Severin S.E.* The antioxidative properties of carnosine, a natural histidine containing dipeptide // Biochem. Int. 1987. Vol. 15. P. 1105–1113.
112. *Boldyrev A.A., Dupin A.M., Pindel E.V., Severin S.E.* Antioxidative properties of histidine-containing dipeptides from skeletal muscles of vertebrates // Comp. Biochem. Physiol. 1988. Vol. 89B. P. 245–250.
113. *Khailova L.S., Korochkina L.G., Severin S.E.* Organization and functioning of muscle pyruvate dehydrogenase active centers // Ann N.Y. Acad. Sci. 1989. Vol. 573. P. 36–54.
114. *Severin S.E., Skolysheva L.K., Shur S.A., Vulfson P.L.* The pH-dependent conformational transition in glycogen phosphorylase *b*. The effect of

- carnosine and anserine on its activity // Biochem. Int. 1990. Vol. 20. P. 227–238.
115. *Chasovnikova L.V., Formazyuk V.E., Sergienko V.I., Boldyrev A.A., Severin S.E.* The antioxidative properties of carnosine and other drugs // Biochem. Int. 1990. Vol. 20. P. 1097–1103.
 116. *Boldyrev A.A., Severin S.E.* The histidine-containing dipeptides, carnosine and anserine: distribution, properties and biological significance // Adv. Enzyme Regul. 1990. Vol. 30. P. 175–193.
 117. *Severin S.E., Boldyrev A.A.* Effects of carnosine, a specific component of striated muscle, on muscle and other tissues // Biomed. Sci. 1991. Vol. 2. P. 91–94.

Даты жизни и творчества академика С.Е. Северина

- 1901 (21 декабря) родился в семье служащего в г. Москве
- 1918 окончил гимназию, в том же году поступил на медицинский факультет МГУ им. М.В. Ломоносова
- 1924 окончил медицинский факультет и поступил в аспирантуру при кафедре биохимии
- 1926 завершил аспирантуру и избран доцентом кафедры физиологии животных биологического факультета МГУ
- 1931 избран профессором кафедры физиологии животных биологического факультета МГУ
- 1931 организовал кафедру физической и биологической химии в III Московском медицинском институте и руководил ею до 1941 г.
- 1933 возглавил биохимическую лабораторию Института гематологии и переливания крови и руководил ею до 1951 г.
- 1935 организовал лабораторию биохимии при кафедре физиологии животных на биологическом факультете МГУ
- 1939 организовал кафедру биохимии животных (с 1973 г. – кафедра биохимии) на биологическом факультете МГУ, возглавлял ее до 1990 г.
- 1945 награжден Орденом Трудового Красного Знамени, избран членом-корреспондентом АМН СССР; избран директором Института питания (вплоть до 1948 г.)
- 1948 избран академиком АМН СССР; состоял академиком-секретарем медико-биологического отделения АМН СССР с 1948 до 1957 г.
- 1953 опубликована статья с описанием феномена Северина (*Северин и соавт.* ДАН СССР. 1953. Т. 91, С. 691–694)
- 1955 награжден первым орденом Ленина (последующие 3 ордена Ленина были вручены в 1961, 1971 и 1980 гг.); назначен главным редактором журнала «Вопросы медицинской химии» (был им до 1967 г.)
- 1955–1975 руководил лабораторией биохимии вначале в Институте экспериментальной биологии (1955–1958), затем в Инсти-

- туте фармакологии и химиотерапии (1958–1975) АМН СССР
- 1969–1993 руководил работой академической группы (вначале в составе Института органической химии им. Н.Д. Зелинского, а с 1989 г. – в составе Института биохимии имени А.Н. Баха)
- 1967 назначен главным редактором журнала «Биохимия»
- 1968 избран президентом Всесоюзного биохимического общества; присуждена премия имени В.С. Гулевича за выдающиеся исследования в области биохимии карнозина; избран академиком АН СССР
- 1970 избран иностранным членом Польской Академии наук
- 1970 избран Председателем Научного Совета по проблемам биохимии животных и человека при АН СССР (руководил им до 1990 г.)
- 1971 вручена правительственная награда «Герой социалистического труда»; избран иностранным членом Немецкой Академии естествоиспытателей Леопольдина
- 1973 избран почетным членом Биохимического общества ГДР; вручена медаль Липмана (Франция) – 1979; избран почетным членом Кардиологического общества США
- 1975 награжден орденом Октябрьской Революции
- 1977 избран почетным доктором медицины Лейпцигского университета
- 1982 вручена Ленинская премия за исследования в области биохимии мышечного сокращения
- 1993 (15 августа) скончался в возрасте 92 лет и похоронен на Введенском кладбище в г. Москве
- 2000 по представлению Общества биохимиков и молекулярных биологов РАН, Научного Совета РАН по биохимии и кафедры биохимии МГУ им. М.В. Ломоносова Российская Академия наук учредила ежегодные научные Северинские чтения, к которым приурочен конкурс на лучшую научную работу студентов МГУ им. М.В. Ломоносова, специализирующихся в области биохимии

Литература

- Абе Х. Роль гистидин-содержащих соединений как внутриклеточных протонных буферных компонентов мышц позвоночных // Биохимия. 2000. Т. 65, С. 891–900.
- Архив РАМН. Ф. № Р-9120, 1951. Оп. 8/2. Д. № 210. Северин Сергей Евгениевич, личное дело (хранить постоянно).
- Болдырев А.А. Карнозин. М., 1998.
- Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. М., 1999.
- Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Усп. физиол. наук. 2003. Т. 34. С. 21–34.
- Болдырев А.А. С.Е. Северин в Институте биохимии им. А.Н. Баха. Сб., посвященный 100-летию создания Института биохимии, 2008 (в печати).
- Болдырев А.А., Северин С.Е. Имидазольные производные мышц и обмен веществ в скелетной мускулатуре // Науч. докл. высшей школы. 1968. № 4. С. 54–57.
- Болдырев А.А., Лопина О.Д., Прокопьева В.Д. Мембранные липиды как регуляторы межбелковых взаимодействий // Нейрохимия. 1985. Т. 4. С. 80–95.
- Бочарникова И.М., Петушкова Е.В. Действие имидазольных соединений на АТФазную активность миозина при термоденатурации и в присутствии некоторых реагентов // Биохимия. 1967. Т. 32. С. 119–124.
- Буник В.И., Гомазкова В.С. Незквивалентность активных центров α -кетоглутаратдегидрогеназы, выявляемая при модификации гистидиновых остатков // Биохимия. 1985. Т. 50. С. 1668–1675.
- Вульфсон П.Л. Сравнительно-биохимический анализ аминокислот и дипептидов в мышечной ткани // Усп. биол. хим. 1962. Т. 4. С. 81–92.
- Гончарова Н.Ю., Мунтян Е.М. Взаимодействие II изозима гексокиназы скелетных мышц крысы с митохондриальными мембранами // Биохимия. 1986. Т. 51. С. 801–807.
- Горбунов Н.В., Ерин А.Н. Механизм антиоксидантного действия карнозина // Бюл. эксп. биол. мед. 1991. Т. 111. № 5. С. 477–478.

- Гулевич В.С. Избранные труды. М., 1953.
- Гусев Н.Б. Уметь любить и познавать (к 100-летию со дня рождения академика С.Е. Северина) // Вестн. РАН. 2001. Т. 71. С. 1018–1025.
- Гусев Н.Б., Ритов В.Б. Изучение мембранно-миофибриллярной связи на простой сократительной модели // ДАН СССР. 1974. Т. 208. С. 1231–1234.
- Збарский И.Б., Иванов И.И., Мардашов С.Р. Биологическая химия. М., 1960.
- Иржак Л.И. Дыхательная физиология крови в индивидуальном развитии млекопитающих. М., 1964.
- Иржак Л.И. Гемоглобины и их свойства // Ред. С.Е. Северин. М., 1975.
- Кондрашева М.Н. Янтарная кислота проявляет антиоксидантные свойства. М., 1996.
- Лейнсоо Т.А., Абе Х., Болдырев А.А. Карнозин и родственные соединения защищают двухцепочечную ДНК от окислительного повреждения // Журн. эвол. биохим. физиол. 2006. Т. 42. С. 453–456.
- Малер Г., Кордес Ю. Основы биологической химии. М., 1970.
- Мешкова Н.П., Северин С.Е. Практикум по биохимии животных. М., 1950.
- Муранов К.О., Тимофеева А.К., Болдырев А.А. и др. Поиск шаперон-подобных антикатарактальных препаратов. Шаперон-подобное действие дипептида N-ацетилкарнозина: исследование *in vitro* на модели УФ-индуцированной агрегации β_L -кристаллина // Офтальмология. 2007 (в печати).
- Нейфак Е.А. Торможение имидазол-содержащими соединениями перекисного окисления эндогенных ненасыщенных жирных кислот в мышцах // ДАН СССР. 1966. Т. 170. С. 1216–1221.
- Охнянская Л.Г., Вишнякова И.Н. Иван Петрович Разенков, М., 2004.
- Паршин А. Специфические азотистые основания мышечной ткани – карнозин и анзерин // Усп. хим. 1941 Т. 10. С. 59–64.
- Паршин А., Свешникова Н. К вопросу о расщеплении карнозина под влиянием ферментов мышечной ткани // Арх. биол. наук. 1935. Т. 37. С. 353–358.
- Разенков И.П., Дервиз Г.В., Северин С.Е. К вопросу о влиянии карнозина на желудочную секрецию // Русск. физиол. журн. 1927. Т. 10. С. 191–199.
- Рубцов А.М. Влияние субстратов Са-АТФазы на кинетические свойства SH-групп саркоплазматического ретикулума // Биохимия. 1982. Т. 47. С. 1046–1054.
- Северин С.Е. Итоги научной сессии АН СССР и АМН СССР, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова, и задачи институтов отделения медико-биологических наук АМН СССР // Вестн. АМН СССР. 1950. Т. 4. С. 11–15.

- Северин С.Е.* О перестройке работы после объединенной сессии АН СССР и АМН СССР // Вестн. АМН СССР. 1951. № 6. С. 26–36.
- Северин С.Е.* Пятьдесят лет советской биохимии // Вестн. АМН СССР. 1967. № 11. С. 30–41.
- Северин С.Е.* Основные элементы биохимии. М., 1970.
- Северин С.Е.* Взгляд на пройденный жизненный путь // Вопр. мед. химии. 1971. Т. 17. С. 564–574.
- Северин С.Е.* Биологическая роль природных дипептидов скелетной мускулатуры // Вестн. МГУ, 1972, № 1, 3–18.
- Северин С.Е.* Место современной биохимии в системе смежных научных дисциплин. Вестн. МГУ (сер. биол. почв.). 1976. № 4. С. 3–10.
- Северин С.Е.* 50-летие кафедры биохимии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, история организации, развитие и современное состояние // Биохимия. 1989. Т. 54. С. 1411–1421.
- Северин С.Е.* Открытие карнозина и анзерина. Некоторые их свойства // Биохимия. 1992. Т. 57. С. 1285–1295.
- Северин С.Е., Соловьева Г.А.* Практикум по биохимии. М., 1989.
- Северин С.Е., Юдаев Н.А.* Изменение содержания карнозина, анзерина и креатина в онтогенезе животных // Биохимия. 1951. Т. 16. С. 286–289.
- Северин С.Е., Кирзон М.В., Кафтанова Т.М.* Влияние карнозина и анзерина на работу изолированной мышцы лягушки // ДАН СССР. 1953. Т. 91. С. 691–694.
- Северин С.Е., Мишукова Е.А., Абдалла М.О., Ткаль В.В.* О роли структурных элементов клетки в гликолитическом процессе мышечной ткани // Вопр. мед. химии. 1968. Т. 14. С. 205–209.
- Скулачев В.П.* Аккумуляция энергии в клетке. М., 1968.
- Скулачев В.П.* Рассказы о биоэнергетике. М., 1985.
- Скулачев В.П.* Сто лет открытию Гулевича // Биохимия. 2000. Т. 65. С. 883.
- Скулачев В.П.* Старение, как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить // Изв. РАН. 2005. Т. 75. С. 831–843.
- Стволинский С.Л.* Защита организма карнозином от окислительного стресса (эколого-биохимический подход) // Дисс. докт. биол. наук. М., 2006.
- Федорова Т.Н., Стволинский С.Л., Доброта Д., Болдырев А.А.* Терапевтическое действие карнозина при экспериментальной ишемии мозга // Вопр. биол., мед. фарм. хим. 2002. № 1. С. 41–44.
- Фердман Д.Л.* Биохимия. М., 1959.
- Формазюк В.Е., Горшкова Т.Ю., Болдырев А.А., Сергиенко В.И.* Дипептид карнозин образует стабильный хлораминовый комплекс с гипохлорит-анионом // Биохимия. 1992. Т. 57. С. 1324–1329.

- Шноль С.Э.* Герои, злодеи и конформисты российской науки. М., 2001.
- Шноль С.Э., Болдырев А.А., Скулачев В.П.* Любите не себя в науке, а науку (к 100-летию со дня рождения С.Е. Северина) // *Природа*. 2001. № 10. С. 17–31.
- Штрауб Ф.Б.* Биохимия. М., 1965.
- Avena R.M., Bowen W.J.* Effect of carnosine and anserine on muscle adenosine triphosphatases // *J. Biol. Chem.* 1969. Vol. 244. P. 1600–1604.
- Babizhaev M., Deev A., Yermakova V., Remenshchikov V., Bours J.* Revival of the lens transparency with N-acetylcarnosine // *Cur. Drug Therapy*. 2006. Vol. 1. P. 91–116.
- Bate-Smith E.C.* The buffering of muscle in rigor; protein, phosphate and carnosine // *J. Physiol.* 1938. Vol. 92. P. 336–343.
- Baumann L., Ungwaldsen Th.* Concerning histidine and carnosine. The synthesis of carnosine // *J. Biol. Chem.* 1918. Vol. 35. P. 263.
- Boldyrev A.A.* Protection of proteins from oxidative stress – a new illusion or a novel strategy? // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005 Vol. 1057. P. 193–205.
- Boldyrev A.A.* A novel strategy to treat ischemic brain // *J. Eur. Anti-aging Med.* 2006. N 3. P. 5–6.
- Boldyrev A.A.* Carnosine and oxidative stress in cells and tissues. Nova Sci. Publ., Inc. N.-Y., 2007.
- Boldyrev A.A., Dupin A.M., Babizhaev M.A., Bunin A.Ya., Severin S.E.* The antioxidative properties of carnosine, a natural histidine containing dipeptide // *Biochem. Int.* 1987. Vol. 15. P. 1105–1113.
- Davey C.L.* Significance of carnosine and anserine in striated skeletal muscles // *Arch. Biochem. Biophys.* 1960. Vol. 89. P. 303–308.
- Gulevitshch W.S.* Zur Kenntnis der Extraktstoffe der Muskeln. Über die constitution des Karnosin // *Hoppe-Seiler's Z. Physiol. Chem.* 1911. B. 73. S. 434–443.
- Gulevitshch W.S., Amiradgibi S.* Über das Karnosin, eine Neue Organische Base des Fleischextrakt // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 1900. B. 33. S. 1902–1903.
- Hipkiss A., Brownson C.* Carnosine reacts with protein carbonyl groups: another possible role for anti-ageing peptide? // *Biogerontology*. 2000. Vol. 1. P. 217–223.
- McFarland G.A., Holliday R.* Retardation of the senescence of cultured human diploid fibroblasts by carnosine // *Exp. Cell Research*. 1994. Vol. 212. P. 167–175.
- Seidler N.W., Yeorgans E.S., Morgan T.G.* Carnosine disaggregates glycated α -crystallin: an *in vitro* study // *Arch. Biochem. Biophys.* 2004. Vol. 427. P. 110–115.
- Severin S.E.* Problems concerned with the biological activity of naturally occurring imidazole compounds // *Proc. Plen. Lectures of the 6th Int. Congress of Biochemistry*. N.Y., 1964.

- Shao L., Li Q., Tan Z.* Carnosine reduces telomere damage and shortening rate in cultured normal fibroblasts // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 324. P. 934–936.
- Skulachev V.P.* Adenosine diphosphate as a possible hydrogen carrier in the respiratory chain // *Nature*. 1963. Vol. 198. P. 444–446.
- Skulachev V.P.* Membrane-linked energy buffering as the biological function of Na/K-gradient // *FEBS Lett.* 1978. Vol. 87. P. 171–179.
- Yan H., Harding J.J.* Carnosine protects against the inactivation of esterase induced by glycation and a steroid // *Biochim. Biophys. Acta.* 2005. Vol. 1741. P. 120–126.
- Wood M.R.G., Johnson P.* Purification of carnosine synthetase from avian muscle by affinity chromatography and determination of its subunit structure // *Biochim. Biophys. Acta.* 1981. Vol. 662. P. 138–144.
- Winnick T., Winnick R.E.* Pathways and the physiological site of anserine formation // *Nature*. 1959. Vol. 183. P. 1466–1472.

Благодарности

Я признателен Виктору Антоновичу САДОВНИЧЕМУ, Евгению Сергеевичу СЕВЕРИНУ, Ирине Сергеевне СЕВЕРИНОЙ, Лии Григорьевне ОХНЯНСКОЙ, Ирине Александровне БАЛАШОВОЙ, Марии Борисовне АГАЛАРОВОЙ за дружескую поддержку и советы на разных этапах подготовки рукописи. Я приношу сердечную благодарность Ирине Николаевне ВИШНЯКОВОЙ за помощь в работе с архивными материалами Российской Академии медицинских наук.

Я считаю своим приятным долгом принести глубокую благодарность Владимиру Петровичу СКУЛАЧЕВУ, Симону Элиевичу ШНОЛЮ, Марии Николаевне КОНДРАШОВОЙ и Сергею Васильевичу ШЕСТАКОВУ, чья поддержка, доброжелательная критика и неформальное отношение к этой рукописи позволили мне завершить начатую работу.

Я выражаю искреннюю признательность всем ученикам Сергея Евгениевича СЕВЕРИНА, оказавшим мне ощутимую помощь в сборе, проверке и уточнении фактического материала, касающегося его жизни и научно-педагогической деятельности.

Если читатель обнаружит в тексте книги погрешности или противоречивые суждения, то я прошу уведомить меня об этом для исправления в будущем.

Автор

Москва, 2005–2007

alexander.boldyrev@gmail.com

www.biochem.ru

Оглавление

Предисловие	5
XX век – век биологии (Введение)	10
Глава 1	
Жизненный путь С.Е. Северина	12
Глава 2	
Северин – лектор	21
Глава 3	
Кафедра биохимии животных МГУ	28
Глава 4	
Карнозин	49
Глава 5	
Общественная деятельность	75
Глава 6	
Научная школа С.Е. Северина	85
Глава 7	
Страницы дней перебирая...	89

Приложение

С.Е. СЕВЕРИН. ОТКРЫТИЕ КАРНОЗИНА И АНЗЕРИНА. НЕКОТОРЫЕ ИХ СВОЙСТВА (последняя статья, опубликованная при жизни С.Е. Северина). «БИОХИМИЯ». 1992. Т. 57. Вып. 9. С. 1285–1295	91
Основные научные труды (1927–1993) академика С.Е. Северина ...	108
Даты жизни и творчества академика С.Е. Северина	117
Литература	119
Благодарности	124



БОЛДЫРЕВ Александр Александрович

Доктор биологических наук, профессор Международного Биотехнологического Центра МГУ им. М.В. Ломоносова, руководитель лаборатории нейрохимии Государственного научного центра неврологии РАМН.

А.А. Болдырев получил образование на кафедре биохимии животных МГУ им. М.В. Ломоносова (1963), под руководством академика С.Е. Северина выполнил и защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата (1967), а затем и доктора биологических наук (1978). Научные интересы А.А. Болдырева формировались под влиянием С.Е. Северина, совместная научная работа с которым продолжалась в течение более 30 лет, вплоть до ухода из жизни Сергея Евгеньевича. В ходе совместных исследований С.Е. Севериным и А.А. Болдыревым было совершено открытие способности карнозина выступать в качестве природного антиоксиданта и протектора мозга и сердца от окислительного стресса. После кончины С.Е. Северина А.А. Болдырев продолжает эти исследования, обосновывая применение карнозина в медицинской практике. Являясь учеником С.Е. Северина и продолжателем его традиций, А.А. Болдырев ведет разнообразную педагогическую работу в МГУ, читая ряд лекционных курсов («Физико-химическая биология», «Биохи-

мембран», «Нейрохимия»). Среди его учеников – более 30 кандидатов и 10 докторов биологических наук. А.А. Болдырев – член Европейского и Американского нейрoхимических обществ, Международной Академии научных открытий и новых технологий, Почетный профессор Международного Университета имени Альберта Швейцера, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, член редколлегий журналов «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Нейрохимия», «Анналы клинической и экспериментальной неврологии», «Journal Alzheimer's Disease».

Научное издание

Болдырев Александр Александрович
Сергей Евгениевич Северин
1901–1993

*Утверждено к печати
Редколлегией серии
«Научно-биографическая литература»
Российской академии наук*

Зав. редакцией *Н.А. Степанова*

Редактор *С.С. Матвеев*

Художник *Ю.И. Духовская*

Художественный редактор *В.Ю. Яковлев*

Технический редактор *О.В. Аредова*

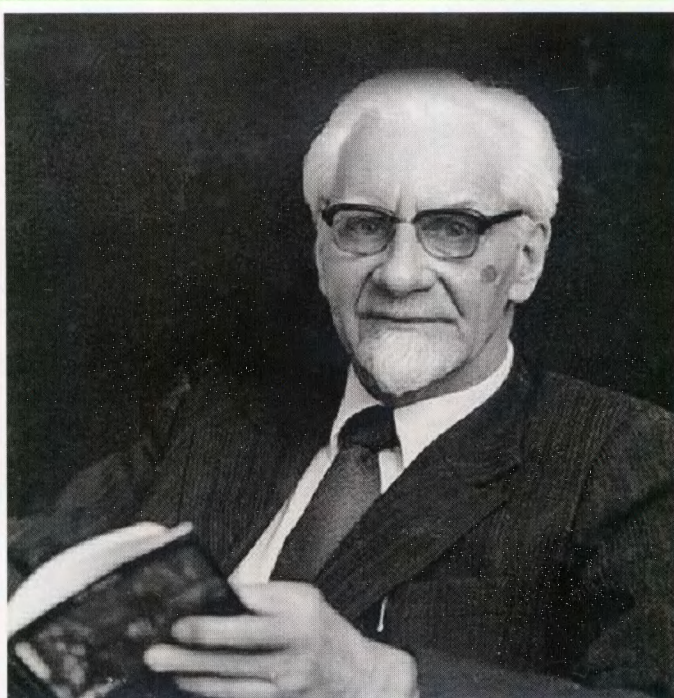
Корректор *Т.И. Шеповалова*

Подписано к печати 01.10.2007
Формат 60 × 90 1/16. Гарнитура Таймс
Печать офсетная
Усл.печ.л. 8,0 + 1,5 вкл. Усл.кр.-отт. 9,8
Уч.-изд. л. 9,8. Тип. зак. 2172

Издательство «Наука»
117997, Москва, Профсоюзная ул., 90
E-mail: secret@naukaran.ru
www.naukaran.ru

Электронный вывод и печать
в ППП «Типография «Наука»
121099, Москва, Шубинский пер., 6

НАУЧНО-БИОГРАФИЧЕСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА



А.А. Болдырев
**Сергей
Евгениевич
СЕВЕРИН**

А.А. Болдырев
Сергей Евгениевич СЕВЕРИН

НАУЧНО-БИОГРАФИЧЕСКАЯ ЛИТЕРАТУРА

Академик Сергей Евгениевич СЕВЕРИН (1901–1993), основоположник научной школы отечественных биохимиков, организатор кафедры биохимии в Московском университете, бессменно руководивший ею более полувека, оставил глубокий след в отечественной и мировой биохимической науке. В качестве президента Биохимического общества, председателя Научного совета по проблемам биохимии Академии наук и главного редактора журнала «Биохимия» С.Е. Северин много сделал для формирования и роста научной молодежи. Он известен как автор оригинальных научных исследований, посвященных организации и особенностям функционирования надмолекулярных белковых комплексов. Среди выдающихся достижений С.Е. Северина и его учеников — открытие биологической роли низкомолекулярных пептидов карнозина и его производных.

ISBN 978-5-02-036126-3



9 785020 361263 >

