

УДК 547(091)

**МАРИЯ МОИСЕЕВНА БОТВИНИК: У ИСТОКОВ
СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ БЕЛКА**Т.В. Богатова¹, И.Ю. Филиппова², Д.И. Андреева²*(¹кафедра физической химии, ²кафедра химии природных соединений; e-mail: bogtv@mail.ru)*

Сделана попытка воссоздания биографии и пути развития исследовательской деятельности Марии Моисеевны Ботвиник (1901–1970) – видного отечественного ученого в области химии белка, изучения аминокислот и их производных. Впервые проанализированы работы М.М. Ботвиник и ряда ее учеников, прослежена преемственность исследований и логика развития тематических изменений в трудах ученого. Используются новые архивные материалы (из университетских и личных архивов).

Ключевые слова: история химии, научная биография, М.М. Ботвиник, химия белка, аминокислоты.



Мария Моисеевна Ботвиник
(начало 1960-х годов)

Среди отечественных ученых, работавших в области химии белка, видное место занимает Мария Моисеевна Ботвиник – доктор химических наук, в 1930-е годы стоявшая у истоков развития этого направления химии в Московском университете.

Мария Моисеевна родилась в Минске в 1901 г. В те годы существовала черта оседлости, и евреям разрешалось проживать лишь на определенных территориях, куда входил и Минск. К сожалению, пока удалось мало выяснить о семье и раннем детстве Ботвиник, известно лишь, что отец был

управляющим фабрикой, а после революции, вероятно, покинул Россию.

Семья переехала в Москву (возможно, после отмены черты оседлости в 1915 г.), во всяком случае, в старших классах школы Мария училась уже в Москве. Она закончила 88-ю советскую трудовую школу в 1918 г. [1, л. 3] и в следующем году поступила в Московский университет на физико-математический факультет (ФМФ). В 1918–1919 гг. шла гражданская война, занятия в университете носили нерегулярный характер, не было отопления, а часто и водоснабжения, в столице (как и во всей стране) было голодно и холодно. И хотя уже первые декреты Советской власти давали всем гражданам страны равное право на обучение (в том числе и женщинам), для того чтобы просто выжить, приходилось работать. Поэтому обучение Марии Моисеевны растянулось на 8 лет – она окончила университет в 1927 г.

Мария Моисеевна после окончания школы уже с 1918 г. начала зарабатывать себе на жизнь в Наркомпроде: сначала делопроизводителем (или как это тогда называлось, конторщиком), затем заведовала отделением металлоснабжения, была секретарем отдела. В 1922 г. (в результате реорганизации ведомства) отдел, где работала Ботвиник, перевели в АО «Хлебопродукт», где она продолжала трудиться секретарем, а затем коммерческим корреспондентом до середины 1923 г. [1, л. 23]. Вероятно, в это время у нее появилась возможность меньше работать, и с сентября 1923 г. Мария Моисеевна вплотную занялась учебой, что позволило ей весной 1927 г. окончить курс по химическому отделению ФМФ 1-го МГУ и получить итоговый документ – «Удостоверение». Интересно, что в



М.М. Ботвинник – студентка Московского университета, со студенческой группой в практикуме (середина 1920-х годов)

нем отсутствуют оценки – согласно педагогическим веяниям 1920-х годов, в высшей школе были отменены экзамены, а следовательно, и оценки за них; проводили лишь собеседования студентов с преподавателями, результат которых был отмечен в удостоверении словами «сдано» (или «не сдано»), а за практические работы ставили «зачет» [1, л. 3–4]. После увольнения из АО «Хлебопродукт» у Марии Моисеевны была лишь одна кратковременная подработка – с октября 1924 по март 1925 г. она преподавала естествознание и экономическую географию в школе ФЗУ [1, л. 3].

После окончания университета способная студентка была оставлена при университете в должности препаратора и лаборанта (1927–1929), за это время она выполнила свою дипломную работу, которую, как она пишет в своей автобиографии, защитила в 1929 г. [1, л. 3]. В сентябре 1929 г. рассматривался вопрос о зачислении Марии Моисеевны в аспирантуру НИИ химии, но несмотря на отзыв эксперта отборочной комиссии Я.С. Пржеборковского, оценившего ее диплом как хороший, а также положительные отзывы Н.Д. Зелинского и Н.И. Гаврилова, комиссия ее кандидатуру отклонила (возможно, сыграла роль запись в протоколе «общественная работа слаба»). Однако уже в октябре она стала аспиранткой кафедры химии на химическом факультете, ее научным руководителем был назначен Н.Д. Зелинский [1, л. 56–56 об.]. После окончания аспирантуры (1931) Мария

Моисеевна была оставлена в лаборатории химии белка, которой также руководил Н.Д. Зелинский, и назначена на должность ассистента биологического факультета, а с 1934 г. стала ассистентом кафедры органической химии химфака (после того, как химический факультет был возвращен в МГУ¹).

С 1931 г. Мария Моисеевна по совместительству работала старшим научным сотрудником Биохимического института им. А.Н. Баха в отделе химии белка, которым руководил Н.Д. Зелинский. После защиты кандидатской диссертации (1935) она была назначена доцентом кафедры органической химии и проработала на этой должности до середины 1960-х годов. В 1967 г. после создания кафедры химии природных соединений (в которую вошла лаборатория химии белка) Ботвинник была переведена туда старшим научным сотрудником [1, л. 53]. В январе 1970 г. Мария Моисеевна ушла на пенсию [1, л. 58] и в апреле того же года умерла. Прах М.М. Ботвинник захоронен в колумбарии Введенского кладбища.

Мария Моисеевна была общительным, общественно активным человеком. Поскольку она не являлась членом партии, то ее общественная работа развивалась по профсоюзной линии: в 1930-е годы она была секретарем вузовско-аспирантского бюро, членом месткома, затем членом бюро секции научных работников по шефству над кавалерийской бригадой, после войны выполняла работу агитатора [1, л. 3 об.].

¹ Химический факультет в 1931–1933 гг. был выведен из состава Московского университета.

Много сил М.М. Ботвиник отдавала педагогической работе. Для более полного представления о Ботвиник как о личности и педагоге приведем фрагмент воспоминаний проф. Ю.П. Швачкина, бывшего студентом Марии Моисеевны: «Эта низенькая, полная, пожилая, улыбочивая женщина поразительно менялась, когда речь заходила о науке. Добродушие, покладистость, улыбочивость исчезали. Появлялись четкость, точность, определенность, а когда требовали обстоятельности, – категоричность и непреклонность. За внешней мягкостью и улыбочивостью открывались огромные знания, широчайшая эрудиция и высочайшая принципиальность, когда дело касалось научной истины...

Характерной чертой Марии Моисеевны как воспитателя была высокая требовательность, но в этом она начинала с себя. Если она видела, что студент работает спустя рукава, то теряла к нему всякий интерес и практически исключала из сферы своего внимания. Если студент работал добросовестно, требовательность Марии Моисеевны не снижалась, но она сочеталась с деликатностью. Я испытал это на себе.

Однажды мне было поручено сделать на коллоквиуме Лаборатории химии белка реферативный доклад о последних работах по ионообменной хроматографии. Для студента это была большая честь. Я добросовестно готовился (как тогда говорили, «рыл метро»), но в сборе и анализе литературы ограничился уровнем рефератов. Следует заметить, что это был 1949 г., т.е. каменный век хроматографии. На коллоквиуме, наряду с прочим, я сообщил, что в Ливанском университете проведены работы по ионообменной хроматографии аминокислот и пептидов на резинах. Это не привлекло внимания слушателей, активно обсуждались другие вопросы, в частности, проблемы хроматографии дикетопиперазинов и амидинов.

Но после коллоквиума Мария Моисеевна отозвала меня в сторону и без свидетелей спросила: «Юра, что вы там говорили о хроматографии на резинах? И что это за Ливанский университет?»

Я с самоуверенностью молодости сказал, что прочитал об этом в журнале «Chemical Abstracts», и могу показать реферат.

– Давайте посмотрим вместе, – неожиданно предложила Мария Моисеевна.

Мы спустились в подвал красного здания, где тогда находилась библиотека химического факуль-

тета. Там царила и правила хранительница и многолетняя заведующая библиотекой Любовь Платоновна Беляева. Это была очень интеллигентная и широко образованная пожилая женщина. Она знала несколько языков и охотно помогала всем желающим.

Я раскрыл свежий выпуск «Chemical Abstracts», Мария Моисеевна просмотрела реферат статьи, улыбнулась и сказала, переходя на официальный тон: – Прежде всего, Юрий, вы должны учесть и запомнить, что английское слово «resin» по-русски означает «смола», но отнюдь не «резина». Впрочем, резина – это, пожалуй, может быть частный случай... А где вы увидели Ливанский университет?

– Вот здесь, в самом начале, указано: Leuven University.

– Вы полагаете, это Ливан? Давайте проверим...

Когда Марии Моисеевне все было ясно, она становилась подчеркнуто вежливой.

– Любовь Платоновна, не откажите в любезности посмотреть... Как вы считаете, что это за географический пункт?

Любовь Платоновна приблизилась, неторопливо раскрыла лорнет, прочитала и сразу внесла ясность: – Это Лувен! Я там бывала... Прелестный бельгийский город, недалеко от Брюсселя. Там находится католический университет, один из старейших в Европе...

– Спасибо, Любовь Платоновна, – сказала Мария Моисеевна, – Смотрите, как интересно. Значит, католики тоже занимаются хроматографией...

И продолжила, обращаясь ко мне:

– Надеюсь, Юрий, вы все поняли? Делайте выводы на будущее. Всего хорошего...»

Научные исследования М.М. Ботвиник еще со студенческих лет развивались в области химии белка. В начале своей научной деятельности, будучи студенткой, она под руководством Н.И. Гаврилова выполнила дипломную работу «Об ангидридном комплексе эдестина², содержащем гексониевые основания», часть результатов которой вошла в ее первую публикацию в известном немецком журнале «Biochemische Zeitschrift» [2]. Эта работа интересна тем, что отражает существовавшее в конце 20-х годов представление о строении белков. В это время пептидная теория Фишера переживала кризис, и наиболее популярной была так называемая дикетопиперазиновая теория, ярким приверженцем которой был Н.И. Гаврилов, возглавлявший в тот период лабораторию белка.

² Эдестин – белок растительного происхождения, выделенный из семян конопли.

Задача, стоящая перед исследователями, заключалась в подборе условий для гидролиза и выделения соединений диаминокислот, а также в выяснении того, встречаются ли в белках структуры дикетопиперазинов. Из-за несовершенства методов анализа работа была выполнена лишь отчасти. В частности, был найден гистидин, чья имидазольная функция была маскирована и выявлена только после исчерпывающего гидролиза, но доказательства присутствия в гидролизатах белка дикетопиперазиновых структур получено не было [2].

Несмотря на то что дикетопиперазиновая теория активно развивалась вплоть до конца 40-х годов XX в., в том числе и на химическом факультете, М.М. Ботвиник довольно быстро поняла ложность этой теории³ и уже в первой половине 1930-х годов, несмотря на нападки со стороны профессора Н.И. Гаврилова и его сторонников, дистанцировалась от этой тематики.

Аспирантская работа М.М. Ботвиник и ее последующие исследования 1930–1940-х годов были посвящены изучению перегруппировок различных углерод-азотных связей. Для изучения реакционной способности соединений, содержащих двойную связь между атомами азота и углерода, М.М. Ботвиник впервые использовала ранее не применявшуюся для азотсодержащих соединений реакцию Прилежаева – действие пербензойной кислоты на двойную связь.

Одним из первых учеников М.М. Ботвиник был М.А. Прокофьев, ставший впоследствии основателем кафедры химии природных соединений на химическом факультете МГУ. С ним Мария Моисеевна провела работу [3] по выяснению механизма окисления пербензойной кислотой имидазола и его производных. Окисление проходило через

стадию двуокиси и приводило к получению мочевины (схема 1).

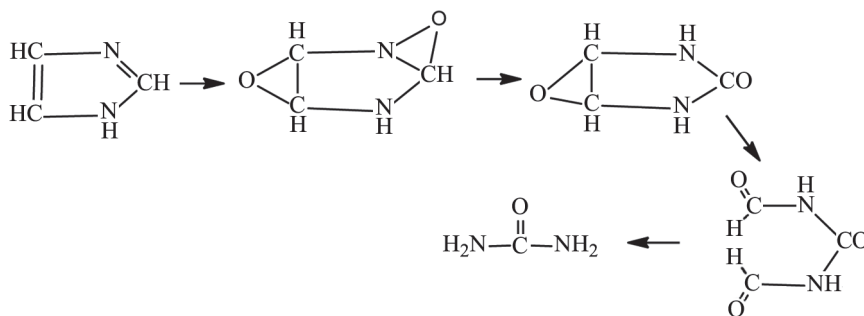
Возможность протекания этой реакции открыла перспективы изучения и использования пербензойной кислоты в качестве реагента для качественного и количественного определения двойной связи углерод–азот в других азотсодержащих соединениях [4].

Параллельно с этими исследованиями по инициативе Н.Д. Зелинского М.М. Ботвиник начала работать по тематике, связанной с изучением гидроксильной группы в белках⁴.

Именно эта область стала доминирующей в исследованиях М.М. Ботвиник на протяжении почти двух десятилетий, начиная с конца 30-х годов XX в. Выделение из белков треонина, эфиров фосфорной кислоты с оксиаминокислотами, данные о значении гидроксильной группы при ферментативном расщеплении белка показали, что оксигруппа, а следовательно, и оксиаминокислоты играют немаловажную роль в химии белка. Однако информация о способах получения и свойствах оксиаминокислот была крайне скудна, в связи с чем возникали трудности выделения и определения этих соединений. Вполне доказанным можно было считать наличие в белке тирозина, оксипролина, серина, треонина и β-оксиглутаминовой кислоты. Данные об β-оксивалине, оксизине, окситриптофана и ряде других соединений требовали подтверждения.

Под руководством М.М. Ботвиник в лаборатории широким фронтом развернулись работы (с привлечением дипломников и аспирантов) по созданию методов синтеза и изучению оксиаминокислот. М.М. Ботвиник с сотрудниками удалось синтезировать многие оксиаминокислоты, в частности осуществить синтез β-оксинорвалина [5].

Схема 1



³ Более 20 лет (со второй половины 1930-х годов) М.М. Ботвиник читала курс по химии белка для студентов, специализирующихся в этой области. Интересно, что в конце 1940-х – начале 1950-х годов по этой тематике на кафедре читались два параллельных курса: один – профессором Н.И. Гавриловым (на базе развиваемой им дикетопиперазиновой теории), а другой – М.М. Ботвиник (на основе пептидной теории).

⁴ Этой тематикой Н.Д. Зелинский был увлечен еще с юности.

Метод заключался в реакции непредельной кислоты с ацетатом ртути в растворе метилового спирта. После аминирования аммиаком и отщепления метоксигруппы бромистоводородной кислотой образуется β-окси-α-аминокислота (схема 2).

В поисках специфичных особенностей оксиаминокислот М.М. Ботвиник и ее группа остановились на реакции дегидратации, характерной для β-окси-α-аминокарбоновых кислот жирного ряда [6, 7]. С одной стороны, эта реакция должна была быть характерной только для оксиаминокислот, с другой – не исключалась возможность, что именно таким путем (если не *in vivo*, то *in vitro*) происходит распад оксиаминокислот. Для деградации оксикислот исследователи выбрали бензойный ангидрид как сравнительно мягкий реагент, приводящий к образованию ненасыщенных азалактонов (схема 3).

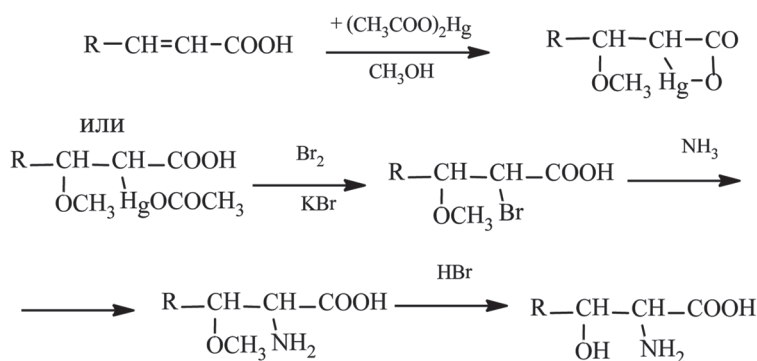
Появляющуюся двойную связь можно легко обнаружить обесцвечиванием перманганата калия по Байеру. В случае серина (схема 4) образуется пировиноградная кислота, которая с салициловым альдегидом в щелочной среде дает оранжево-коричневую окраску [8]. Таким образом, результатом

этих исследований стала разработка качественной реакции на β-оксиаминокислоты, которая благодаря своей простоте и надежности прочно вошла в арсенал экспериментальных методов химии белка.

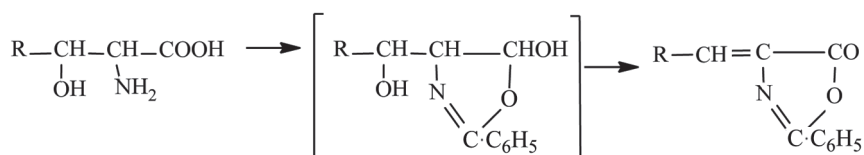
Война на время прервала эти работы – с октября 1941 г. Ботвиник находилась в эвакуации в Ашхабаде, но уже в 1946 г. (вскоре после возвращения в Москву) она опубликовала статью, в которой были суммированы данные по содержанию оксиаминокислот в белках различного происхождения [9]. Был исследован широкий спектр белков различных природы и происхождения: 1) протамины (стурин, полученный из разных организмов, и эзоцин, полученный из судака); 2) растительные белки (эдестин, легумин, конглоутин, фазеолин; белки, выделенные из гречихи, листьев подсолнечника и картофеля, глиадин), альбумин дрожжевой; 3) фибрин крови; 4) склеропротеины (эластин, коллаген); 5) кератины (волос, щетина, фиброин шелка и серицин тутового и дубового шелкопрядов); 6) белки ряда термофильных бактерий и др.

По результатам исследования авторы сделали вывод о том, что оксиаминокислоты жирного ряда широко распространены в белках разных

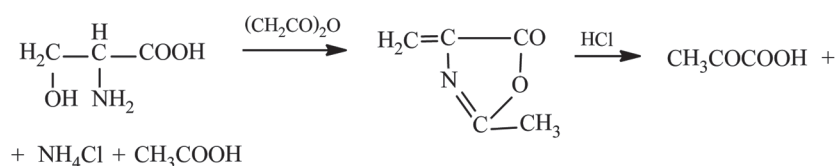
С х е м а 2



С х е м а 3



С х е м а 4



классов, а в ряде случаев составляют почти половину (тутовый шелкопряд) или треть (дубовый шелкопряд) аминокислотного состава [10]. Этот факт, а также появившиеся данные о возможном ацилировании оксиаминокислот в составе белков обусловили проведение обширных исследований, связанных с установлением роли гидроксила в белке. В 1951 г. в выпуске Ученых записок МГУ, посвященном 90-летию Н.Д. Зелинского, была опубликована статья М.М. Ботвиник с соавт. [11], в которой излагались представления о возможной роли оксиаминокислот в проявлении белками специфических свойств и функциональной активности. Эта работа была первой публикацией С.М. Аваевой – одной из наиболее успешных учениц М.М. Ботвиник, впоследствии много лет возглавлявшей лабораторию химии белка на кафедре химии природных соединений и в НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского.

Авторы отмечали, что «свойства белка в значительной степени являются функцией относительного содержания различных аминокислот. Растворимость, гидратация, основные и кислые свойства, заряд молекулы и т.д. являются в известной мере отражением соотношения полярных и неполярных групп. Однако было бы неверным объяснять всю многообразную гамму свойств белков только действием функциональных групп. Вся молекула, как таковая, последовательность расположения, характер связи и характер упаковки аминокислотных остатков в совокупности обуславливают поведение молекул белка в целом. Характер упаковки определяется в том числе и полярными группами. Не менее существенной является роль функциональных групп в биологических и биохимических процессах. Способность некоторых белков проявлять ферментативные свойства и способность всех



М.М. Ботвиник со своей ученицей С.М. Аваевой

белков подвергаться ферментативному расщеплению зависит в значительной степени от функциональных групп» [11]. Эти представления, сформулированные М.М. Ботвиник более полувека назад, остаются незыблемыми и в наши дни.

В целях выяснения возможных подходов к изучению роли гидроксила в белке Ботвиник и сотр. исследовали реакционную способность гидроксила в оксиаминокислотах (в частности, по отношению к оксазаламам). При этом была поставлена еще одна задача – изучение условий и возможности участия оксигруппы аминокислоты в образовании эфирной связи. Идея использования оксазаламов в реакциях с аминокислотами была не нова. Однако по отношению к оксигруппе оксиаминокислот эта реакция не была исследована. Проведенные М.М. Ботвиник опыты показали, что в оксиаминокислотах гидроксил становится значительно более инертным. Практически ни с одним оксазаламом он не реагирует. Но выяснилось, что оксигруппа становится более активной и реакционноспособной, если использовать в реакции эфиры β -оксиаминокислот. Первые исследования, проведенные М.М. Ботвиник, свидетельствовали о том, что оксигруппа в белках должна оказаться более активной, чем в свободных аминокислотах.

В полученных О-аминоацилированных соединениях исследовалась степень прочности эфирной связи. В качестве экспериментального подхода Ботвиник применила для обнаружения эфирной связи гидроксамовую реакцию. Основой этой реакции служит то, что при действии гидроксилamina и хлорного железа появляется красно-фиолетовая окраска. Как выяснилось, при проведении этой реакции на некоторых амидах, О- и N-ацилированных аминокислотах и дикетопиперазинах скорость реакции эфирной связи несколько выше, чем амидной. Если проводить последнюю в строго выбранных условиях, то реагирует только эфирная связь, а пептидная связь не реагирует. Опыты были поставлены на разных типах белков и их производных. Таким образом, с помощью гидроксамовой реакции была доказана эфирная форма связи гидроксила как возможная в белковой молекуле.

Работы по изучению свойств эфирной связи, образованной аминокислотой и гидроксильной группой β -оксиаминокислоты, стали актуальны для понимания строения и функциональных особенностей белков. В 1953 г. были разработаны методы синтеза и получены N,O-пептиды серина, а также изучено их отношение к ряду ферментов – панкреатину, трипсину, пепсину и папаину [12, 13].

М.М. Ботвиник с коллегами обнаружили, что пептидные связи в белке, образованные по аминокислотной группе β-оксиаминокислот, гидролизуются значительно легче других [14]. Косвенно было установлено, что это явление вызвано предварительной перегруппировкой N-пептидов β-оксиаминокислот в O-пептиды, которые затем легко гидролизуются (схема 5). Полагая, что подобные процессы могут протекать и в живом организме, Ботвиник поставила задачу изучить явление миграции аминокислотного остатка на примере пептидов, содержащих серин. Для изучения этого явления в 1953 г. М.М. Ботвиник синтезировала ряд эфиров и амидов серина, а также ацилированных пептидов серина. Синтез проводился между хлоргидратами эфиров серина и хлорангидами ацилированных аминокислот (схема 6). Опыты проводили в присутствии третичных аминов, что значительно упрощало протекание реакции и улучшало выходы пептидов.

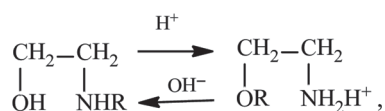
Были получены следующие соединения: изопропиловый эфир N-(фталилглицил)-серина (выход 72%), метиловый эфир N-(фталилглицил)-серина (выход 54%), метиловый эфир N-(*n*-толуол-сульфоглицил)-серина (выход 46%), метиловый эфир N-(бензоилфенилаланил)-серина (выход 71%). Метиловые эфиры в результате действия метиламина превращались в соответствующие амиды N-ацильных производных пептидов серина [15]. Таким образом, был решен вопрос о возможности образования O-пептидной связи по гидроксилу серина, разработаны условия и синтезирован ряд N,O-пептидов серина, N-бензоил-O-пептидов серина и их производных. Многочисленные исследования в области оксиаминокислот обобщены в докторской диссертации М.М. Ботвиник [16], которую она успешно защитила в 1956 г.

В конце 1950-х годов в лаборатории химии белка начали проводить работы по синтезу с уча-

стием ферментов. Это было новым направлением не только в лаборатории, но и во всем мире. К этим исследованиям подключилась ученица Марии Моисеевны – Светлана Михайловна Аваева. Были синтезированы N-ацил-O-пептиды треонина и аллотреонина [17], изучена возможность ферментативного гидролиза O-пептидной связи в пептидах треонина, исследована реакция аммонолиза и аминотрипсина O-пептидов N-бензоил-β-оксиаминокислот, что было очень актуально в связи с открытием антибиотика азасерина [18]. Уже в 1959 г. в журнале «Вопросы медицинской химии» вышла статья, в которой был описан ферментативный синтез пептидов бензоил-фенилаланина при помощи O-пептидов серина и треонина [19]. Под действием химотрипсина O-пептиды N-бензоилсерина и N-бензоилтреонина реагировали с эфирами аминокислот и пептидов, образуя новые N-пептиды (схема 7).

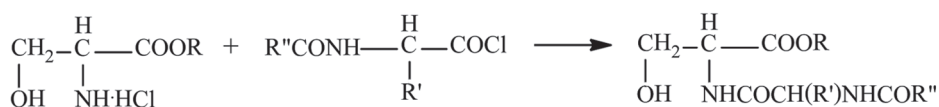
В 1958 г. М.М. Ботвиник выпустила статью «Ферментативный синтез оптически деятельных пептидов из гликолевых эфиров D,L-аминокислот» [20]. В 1960 г. были синтезированы представители нового класса O-дипептидил-N-ацилсеринов и дипептидильных производных гликолевой кислоты [21]. Было показано, что гликолевые эфиры бензоил- и карбобензоксид, L-аминокислот реагируют с эфирами D,L-аминокислот в присутствии химотрипсина с образованием эфиров бензоил- и карбобензоксид-*l*-пептидов [22]. Оказалось, что ферментативный гидролиз гликолевых эфиров ациламино кислот можно использовать для разделения ацил-D,L-аминокислот на оптические антиподы [23]. В 1964 г. с помощью метода ИК-спектроскопии была выявлена причина появления рацемизации, наблюдающейся при синтезе *n*-нитрофениловых эфиров карбобензоксипептидов карбодимидным методом (схема 8). Исследователи доказали, что появление такой рацеми-

С х е м а 5



где R = COCH₂NHCOC₆H₅, COCH(CH₂C₆H₅)NHCOC₆H₅,
COCH₂NHCOCH₂NHCOC₆H₅

С х е м а 6



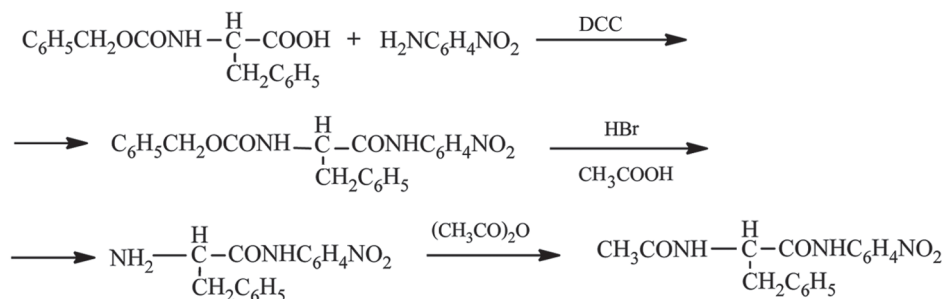
производными серина. Эти реакции представляли интерес в связи с интенсивным изучением механизма действия химотрипсина. [30, 31]. Исследователи предположили, что имидазольное кольцо гистидина в пептидах способно к реакциям переноса ацильных остатков, как это установлено для пептидов β-оксиаминокислот [32]. В это же время был проведен синтез эфиров карбобензоксипептидов из фермент-субстратных соединений. Полученные результаты свидетельствовали о том, что синтез пептидной связи под действием химотрипсина проходит через стадию относительно устойчивого фермент-субстратного комплекса [33, 34]. Эти работы заложили основы последующих исследований функциональных групп в активном центре ферментов, проведенных учениками и последователями Марии Моисеевны уже после ее кончины [35].

С 1964 г. М.М. Ботвиник начала заниматься вопросами строения фосфопротеидов, в частности, выяснением характера связи фосфорной кислоты с белком. Макроэргический характер фосфорных

связей в фосфопротеинах, их большая лабильность, высокая реакционная способность и ряд других особенностей позволяли предполагать наличие в фосфопротеинах различных форм связей. На основании предположения о существовании в белках помимо моноэфирных еще и пирофосфатных связей исследователями под руководством М.М. Ботвиник были разработаны методы синтеза нового класса соединений на основе серилпирофосфатов, содержащих и пирофосфатную группу, и остаток серина или серил-дипептида [36–38]. На схеме 10 представлен путь синтеза одного из таких производных – P¹P²-ди(бензилового эфира N-карбобензоксиглицилсерил)-P¹P²-дипирирофосфата.

Изучение фосфорилирования карбоновых кислот и аминокислот под действием дисерилпирофосфатов выявило высокую реакционную способность пирофосфата, превышающую реакционную способность природного соединения АТФ [39]. Были изучены устойчивость серилпирофосфатов при разных значениях рН, а также

С х е м а 9



С х е м а 10

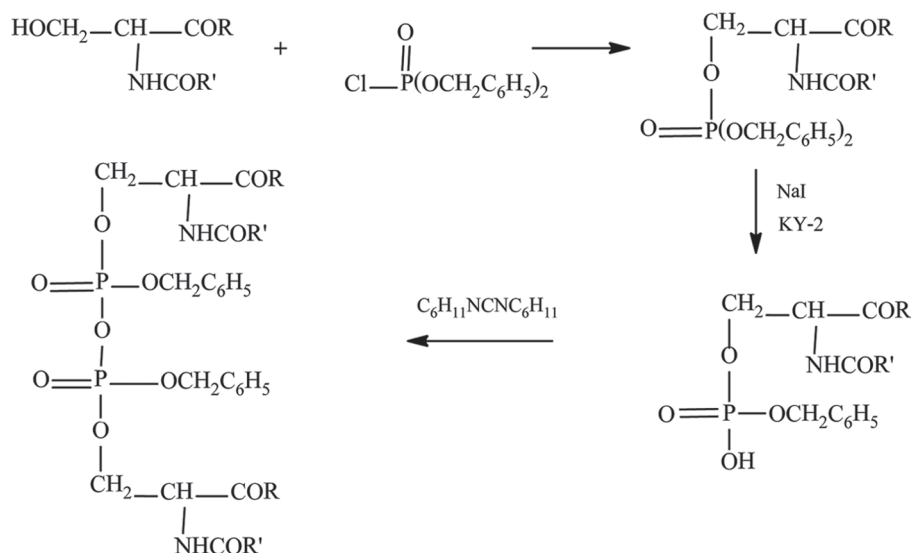
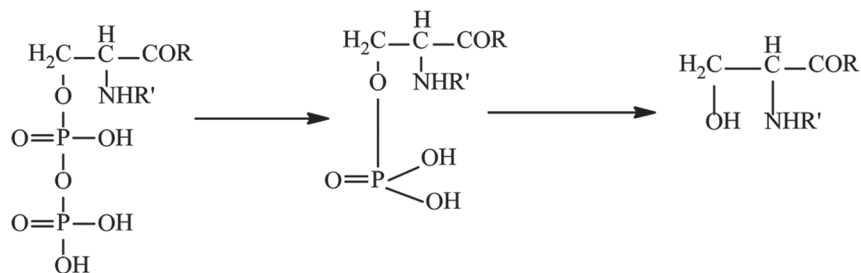


Схема 11



1. R=OH, R'=H
2. R=OH, R'=COCH₂NH₂
3. R=NHCH₃, R'=C₆H₅CO

исследована кинетика их кислотного гидролиза. Наибольший интерес представляли результаты ферментативного расщепления серилпирофосфатов неорганической пирофосфатазой дрожжей и щелочной фосфатазой *E. coli* (схема 11), которые свидетельствовали о том, что в первую очередь происходит гидролиз пирофосфатной связи серилпирофосфатов [40].

Таким образом, благодаря работам по синтезу серилпирофосфатов и изучению их свойств были созданы предпосылки для дальнейших исследований реакционной способности и свойств пирофосфатных связей, широко представленных в различных природных соединениях, включая ключевые ферменты фосфорного обмена.

В 1961 г. вышла фундаментальная монография «Химия природных соединений: Углеводы, нуклеотиды, стероиды, белки» [41], где раздел о белках был написан М.М. Ботвиник. Под ее ре-

дакцией был издан также сборник статей по химии белка, куда вошли доклады, прочитанные на симпозиуме по строению и функциям лизоцима, состоявшемся в Англии в 1966 г. [42].

Знакомство с биографией и научным наследием М.М. Ботвиник свидетельствует о том, что она была прекрасным педагогом, принципиальным и глубоким человеком, незаурядным, широко эрудированным ученым. Ее исследования положили начало многим направлениям:

оксиаминокислоты и их производные;
эфирная связь в белках (депсипептиды);
серилпирофосфаты и пирофосфаты;
ферментативный синтез пептидов;
использование хромогенных субстратов;
изучение специфичности действия различных ферментов.

Эти направления развиваются и сейчас в лабораториях кафедры ХПС химического факультета.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архив МГУ. Ф. 4. Оп. 10 л. Д. Ботвиник Мария Моисеевна (отд. химического факультета). 58 л.
2. Gawrilow N.J., Botwinik M.M. // *Biochemische Zeitschrift*. 1929. Bd 214. S. 119.
3. Ботвиник М.М., Прокофьев М.А. // *ЖОХ*. 1937. Т. 7. С. 1621.
4. Ботвиник М.М. // *ЖОХ*. 1946. Т. 16. Вып. 6. С. 463.
5. Ботвиник М.М., Морозова Е.А., Самсонова Г.А. // *ДАН СССР*. 1941. Т. XXX. № 2. С. 132.
6. Ботвиник М.М., Прокофьев М.А., Морозова Е.А. // *Уч. записки МГУ*. 1941. Т. LXXII. С. 245.
7. Ботвиник М.М., Прокофьев М.А., Зелинский Н.Д. // *ДАН СССР*. 1941. Т. XXX. № 2. С. 128.
8. Ботвиник М.М., Гаухман Г.Я., Северин И.С. // *ДАН СССР*. 1948. Т. LXIII. № 3. С. 269.
9. Ботвиник М.М., Нерсесова Е.Н. // *ДАН СССР*. 1946. Т. LI. № 5. С. 433.
10. Ботвиник М.М., Цинцевич Е.П. // *ЖПХ*. 1950. Т. 22. С. 750.
11. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Одинец В.А., Яшунский В.Г. // *Ученые записки МГУ*. 1951. Т. 151. С. 325.
12. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Мистрюков Э.А. // *ЖОХ*. 1953. Т. 23. С. 971.
13. Ботвиник М.М., Аваева С.М. // *ДАН СССР*. 1952. Т. LXXXIV. № 5. С. 951.
14. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Мистрюков Э.А. // *ЖОХ*. 1954. Т. 24. Вып. 11. С. 2084.
15. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Мистрюков Э.А. // *ЖОХ*. 1953. Т. 23. С. 1716.
16. Ботвиник М.М. Исследования в области β-оксиаминокислот. Дис. ... докт. хим. наук. М., 1955.
17. Ботвиник М.М., Аваева С.М. // *ЖОХ*. 1956. Т. 26. С. 2329.
18. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Коновалова М.И., Остославская В.И. // *ЖОХ*. 1957. Т. 27. Вып. 7. С. 1910.

19. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Кара-Мурза С.Н. // Вопросы медицинской химии. 1959. 5. Вып. 2. С. 102.
20. Ботвиник М.М., Остославская В.И. // ДАН СССР. 1958. Т. СХХIII. № 2. С. 285.
21. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Кокшарова Л.М., Оладкина В.А. // ЖОХ. 1960. Т. 30. Вып. 12. С. 3877.
22. Ботвиник М.М., Остославская В.И., Иванов Л.Л. // ЖОХ. 1961. Т. 31. Вып. 1. С. 42.
23. Ботвиник М.М., Остославская В.И., Иванов Л.Л., Горшенина Г.К. // ЖОХ. 1961. Т. 31. Вып. 10. С. 3235.
24. Ботвиник М.М., Кара-Мурза С.Н., Аваева С.М. // ДАН СССР. 1964. Т. 156. № 1. С. 88.
25. Ботвиник М.М., Аваева С.М., Кокшарова Л.М., Оладкина В.А. // ЖОХ. 1960. Т. 30. Вып. 12. С. 3883.
26. Ботвиник М.М., Андреева А.П. // ДАН СССР. 1960. Т. СХХХIII. С. 98.
27. Ботвиник М.М., Андреева А.П. // ДАН СССР. 1960. Т. СХХХIII. № 2. С. 359.
28. Ботвиник М.М., Раменский Е.В. // Вестн. Моск. ун-та. 1966. № 5. С. 127.
29. Раменский Е.В., Ботвиник М.М., Бейсембаева Р.У. // ХПС. 1968. Т. 1. С. 23.
30. Ботвиник М.М., Дьяков В.Л. // Биохимия. 1970. Т. 35. Вып. 1. С. 27.
31. Ботвиник М.М., Новодарова Г.Н., Дьяков В.Л. // ХПС. 1967. № 2. С. 116.
32. Ботвиник М.М., Коновалова И.М. // ЖОХ. 1965. Т. 35. Вып. 6. С. 1123.
33. Ботвиник М.М., Куранова И.П. // ЖОХ. 1966. Т. 36. Вып. 3. С. 561.
34. Ботвиник М.М., Куранова И.П., Иванов Л.Л. // ХПС. 1966. № 2. С. 134.
35. Ботвиник М.М., Дьяков В.Л., Варсанович Е.В. // Биохимия. 1970. Т. 35. Вып. 4. С. 693.
36. Аваева С.М., Ботвиник М.М., Сыромятникова И.Ф. // ЖОХ. 1964. Т. 34. С. 1749.
37. Аваева С.М., Ботвиник М.М., Сыромятникова И.Ф. // Вестн. Моск. ун-та. 1965. № 3. С. 78.
38. Аваева С.М., Кара-Мурза С.Н., Ботвиник М.М. // ЖОХ. 1966. Т. 36. Вып. 8. С. 1509.
39. Аваева С.М., Сыромятникова И.Ф., Грищенко В.М., Ботвиник М.М. // ХПС. Сер. 2. 1967. С. 126.
40. Аваева С.М., Кара-Мурза С.Н., Раськова Н.В., Ботвиник М.М. // ХПС. 1967. № 5. С. 328.
41. Кочетков Н.К., Торгов И.В., Ботвиник М.М. Химия природных соединений: Углеводы, нуклеотиды, стероиды, белки. М., 1961.
42. Химия белка: Сборник статей / Отв. ред. М.М. Ботвиник. М., 1969.

Поступила в редакцию 12.09.16

MARIYA MOISEEVNA BOTVINIK – AT THE BEGINNINGS OF MODERN PROTEIN CHEMISTRY

T.V. Bogatova¹, I.Yu. Filippova², D.I. Andreeva²

(¹Division of Physical Chemistry; ²Division of Natural Compounds Chemistry; e-mail: bogtv@mail.ru)

M.M. Botvinik has played the extraordinary role in development of protein chemistry, research of aminoacids and its derivatives. There are biography and scientific researches of M.M. Botvinik and her students and postgraduates are originally analyzed in this article. New archive materials has used.

Key words: history of chemistry, scientific biography, M.M. Botvinik, protein chemistry, aminoacids.

Сведения об авторах: Богатова Татьяна Витальевна – доцент кафедры физической химии, канд. хим. наук (bogtv@mail.ru); Филиппова Ирина Юрьевна – вед. науч. сотр. кафедры химии природных соединений, докт. хим. наук (ifilipp@genebee.msu.su); Андреева Дарья Игоревна – выпускница кафедры химии природных соединений химического факультета (andreeva13111991@mail.ru).