

Биология в ЛНФ:

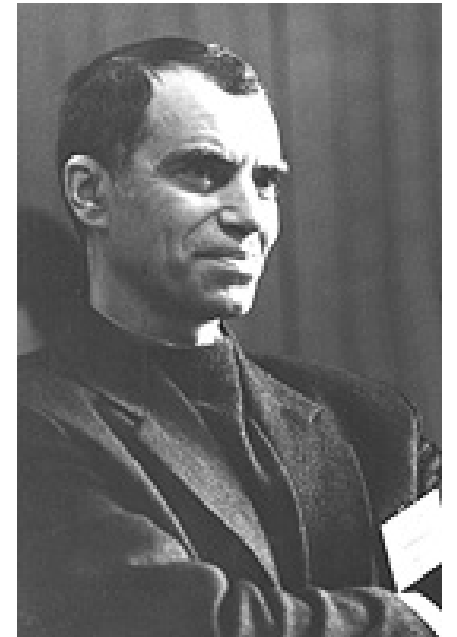
от модельных систем до биологических

(то, что я помню)

ГЛУБОКАЯ БЛАГОДАРНОСТЬ ЛНФ,  
ВСЕМ ВАМ МОИМ ДОРОГИМ КОЛЛЕГАМ,  
ЗА ВОЗМОЖНОСТЬ РАБОТАТЬ С ВАМИ

# НАЧАЛО 1978 ГОД

- Строительство и подготовка к запуску ИБР- 2
- Группа Толи Балагурова и шанс реализовать мечту – заняться биологическими исследованиями
- Дифрактометр ДН-2 и нейтронная кристаллографии



# Илья Михайлович Франк



# Школа в Алуште



# Дифрактометр ДН-2 и нейтронная кристаллографии белков

- Лучшие кристаллы миоглобина из Пущино и всего несколько дифракционных рефлексов
- Что делать?
- Предложения Толи Балагурова по возможным направлениям исследований на ДН-2
- Липидные мембраны

# Исследование структуры мембран с помощью дифракции

- Новое направление исследований в ЛНФ и странах участницах ОИЯИ:

Павел Балгави и Университет Братиславы, Годдард Клозе Бернд Кениг и Университет Лейпцига),  
включая СССР (Лев Ягужинский и Институт Владимира Скулачева МГУ;  
Генрих Берестовский и Владимир Ивков и Институт Биофизики в Пущино;  
Иван Василенко, Владимир Чупин и МИТХТ;  
Юрий Чизмаджев, Алексей Корнышев и Институт Электрохимии

и другие

- Исследования на ДН-2 и ЮМО
- Решен ряд фундаментальных проблем в этой области. К сожалению, основные результаты еще будут опубликованы

# Первые студенты, аспиранты и сотрудники

- Ахмед Исламов
- Вадим Черезов
- Александр Куклин



# Почему эти исследования были/есть важны?

- *Важность мембран:*
  - 1) Без мембран нет клеток и следовательно нет жизни
  - 2) Мембраны также идеальный объект для физики
- *Важность нейтронов для мембран:* Мембраны идеальный биологический, физический объект для нейтронов

# Биологические мембраны – это не только липиды

- Мембранные белки основные функциональные элементы клеток;
- И хотя они составляют только треть от всех белков человека, они настолько важны для жизни, что большинство лекарств имеют своими мишенями именно мембранные белки.

А что же с изначальной надеждой на ДН-2?

ЛНФ внесла/вносит значительный вклад

(несомненно мирового уровня)

в структурную биологию белков

# Три ключевых направления в мировой науке, где те, кто вышел из ЛНФ, внесли/вносят решающие вклады

*Первое направление:*

- Вадим Черезов и Г-белок связанные рецепторы (GPCRs)
- GPCRs мембранные белки – самый большой класс рецепторов и 30-40% лекарств имеют своими мишенями GPCRs белки
- Вадим Черезов первым получил структуру GPCRs (Cherezov *et al. Nature*, 2007; Rosenbaum, Cherezov *et al. Nature*, 2007)
- **Нобелевская премия 2012**

# Сенсоры двух компонентной системы (TCS)

- TCS – основная сигнальная система в природе. Практически все микроорганизмы используют ее и существуют благодаря ей
- TCS – отсутствует у животных. Поэтому разработка лекарств, блокирующих патогенные бактерии через воздействие на TCS, считается альтернативой антибиотикам
- Мы решили структуры рецепторов TCS (эти мембранные рецепторы - первые компоненты TCS) (Gordeliy *et al.* ***Nature*** 2002; Mukhametzianov *et al.* ***Nature*** 2006; Gushchin *et al.* ***Science***, 2017)

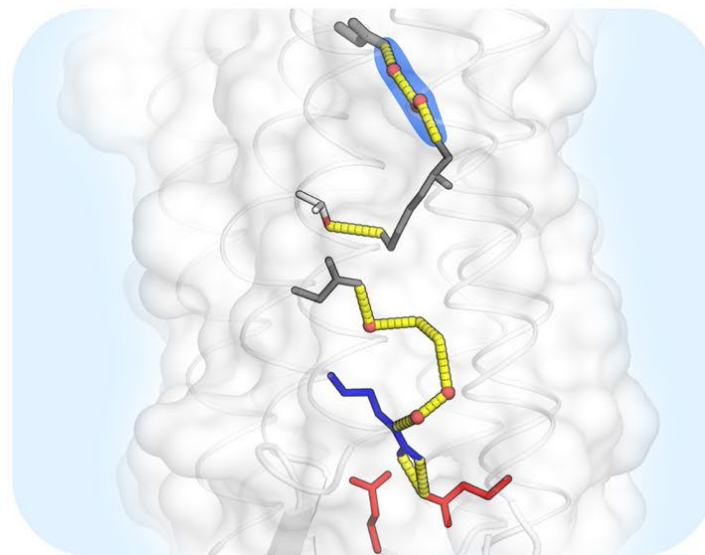
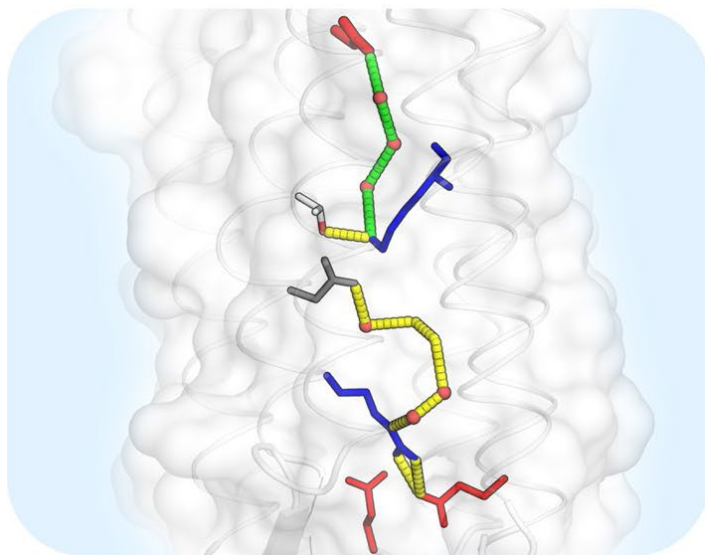
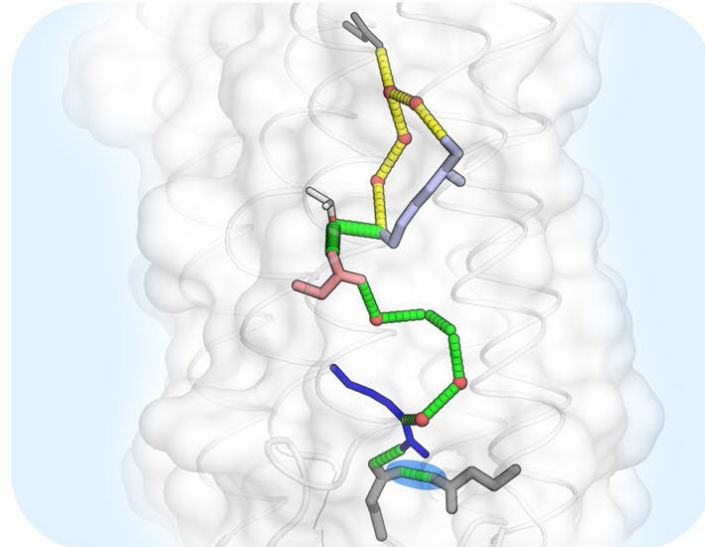
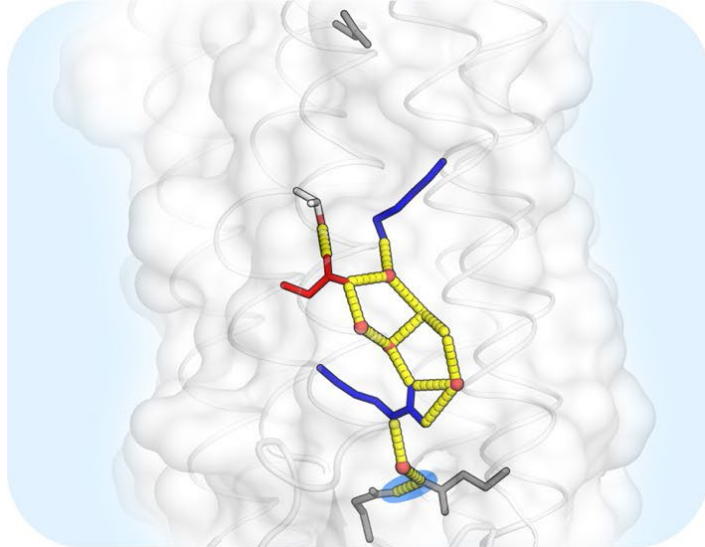
# Rhodopsins



# Механизм реакций с переносом протонов

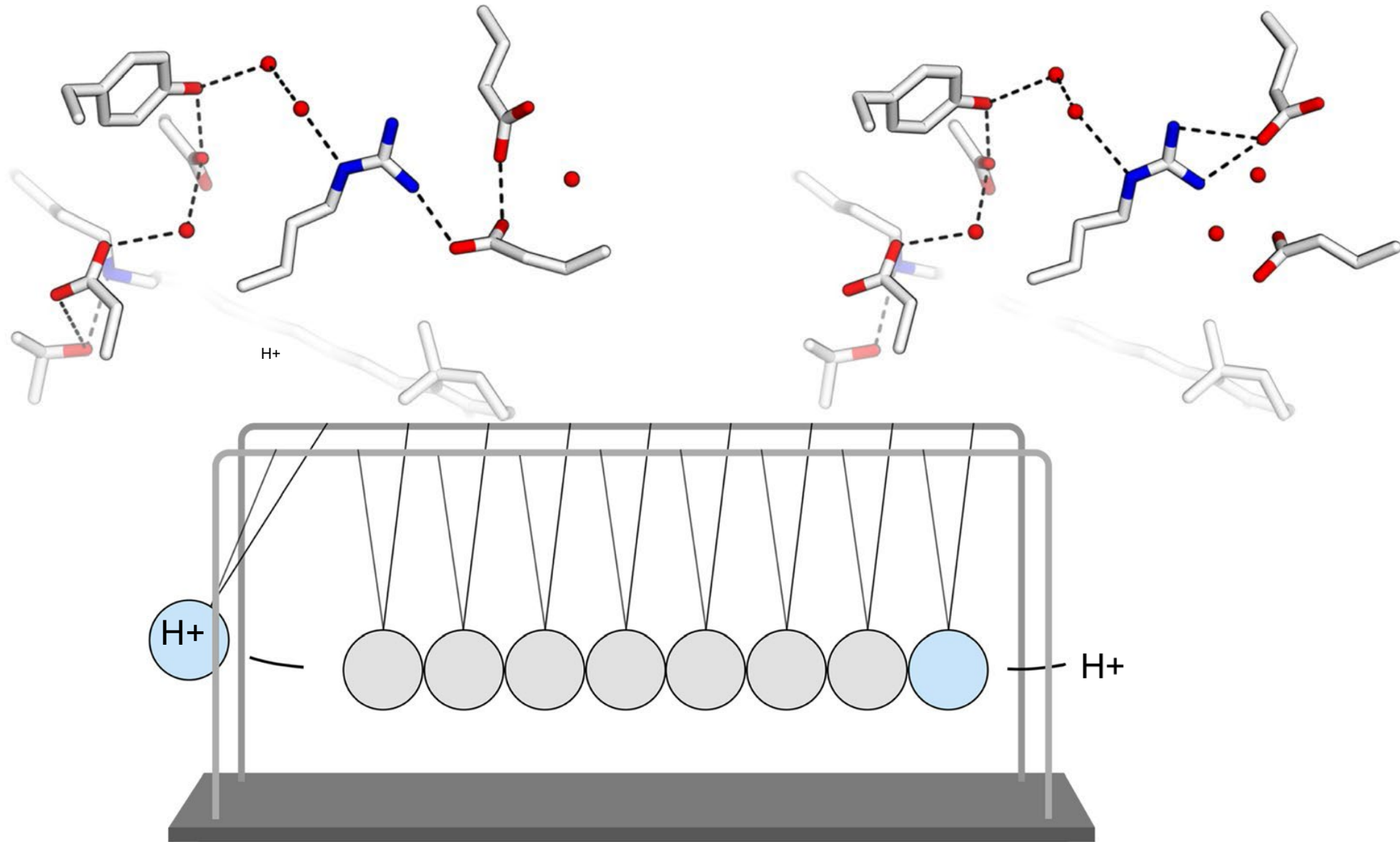
- Бактериородопсин (БР) – мембранная протонная помпа;
- БР – начало и парадигма в исследовании мембранных белков вообще и молекулярного механизма транспорта протонов в частности;
- Установление механизма работы этого белка была в центре ведущих лабораторий мира;
- Много *Nature* работ по этому одному белку, но так и не был установлен механизм;
- Нобелевская премия 2017 года хотя и не за бактериородопсин, но сильно ему обязана;
- Мы недавно сильно и принципиально продвинулись в раскрытии механизма (Borshchevskiy *et al. Nature Structural and Molecular Biology*, 2022)
- И мы сейчас пытаемся понять насколько установленный механизм универсален, понять еще более значимое за этим стоит. И мы уже знаем ответы на эти вопросы (Kovalev *et al.* To be published; Bukhdrueker *et al.* Manuscript in preparation)

# True-atomic-resolution insights into the structure and functional role of linear chains and low-barrier hydrogen bonds in proteins

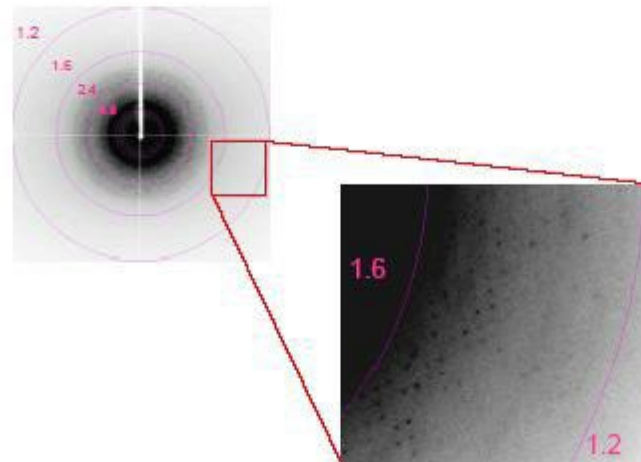
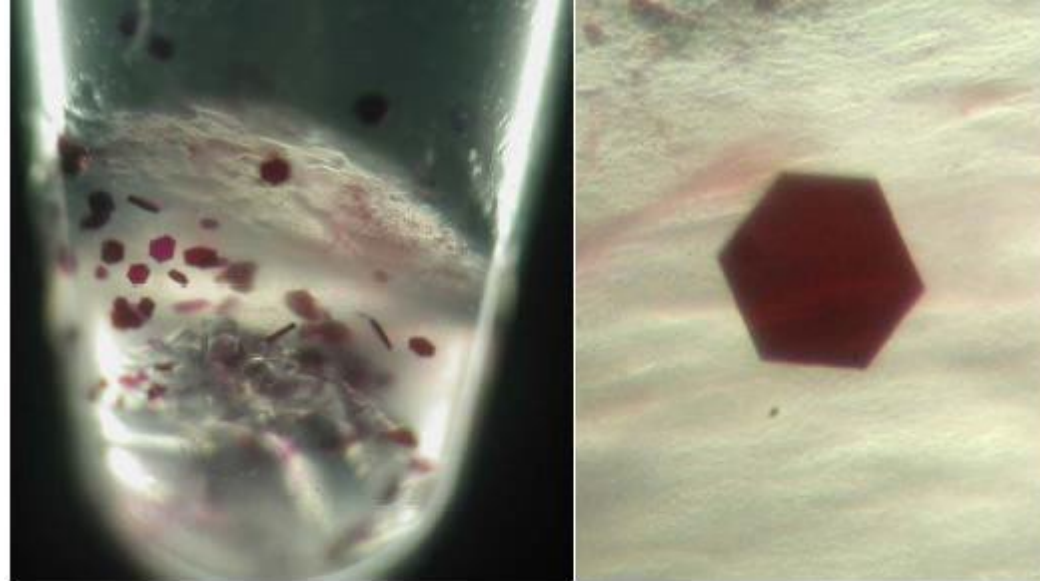




# Маятник Максвелла



# Возврат к началу: Нейтронная кристаллография



1. Borshchevskiy V *et al.*, (2022) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 29(5):440-450.
2. Kovalev K *et al.*, (2020) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117(8), 4131–4141.
3. Kovalev K *et al.*, (2020) *Nat. Commun.*, 11(1), 2137.
4. Zabelskii D *et al.*, (2020) *Nat. Commun.*, 11(1), 5707.
5. Alleva C *et al.*, (2020) *Sci. Adv.*, 6(47), 5. Bratanov D *et al.*, (2019) *Nat. Commun.*, 10(1), 4939.
6. Kovalev K *et al.*, (2019) *Sci. Adv.*, 5(4), eaav2671
7. Luginina A *et al.*, (2019) *Sci. Adv.*, 5(10), eaax2518.
8. Gusach A *et al.*, (2019) *Nat. Commun.*, 10: 5573.
9. Gushchin I *et al.*, (2017) *Science* 356(6342), eaah6345.
11. Melnikov I *et al.*, (2017) *Sci. Adv.*, 3(5), e1602952.
12. Volkov O *et al.*, (2017) *Science* 358(6366), eaan8862.
13. Arzumanyan G *et al.*, (2016) *J. Am. Chem. Soc.*, 138(41), 13457–13460.
14. Gushchin I *et al.*, (2015) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 22(5), 390–395.
15. Nogly P *et al.*, (2014) *Nat. Commun.*, 5, 4169.
16. Gushchin I *et al.*, (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110(31), 12631-12636.
17. Moukhametzianov R *et al.*, (2006) *Nature* 440(7080), 115–119.
18. Gordeliy V *et al.*, (2002) *Nature* 419(6906), 484–487.
19. Astashkin R *et al.* (2022) *Nature Communications*, Accepted
20. Kovalev *et al.* (2022) *Nature Struct. and Mol. Biol.*, under revision

.