



ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА АЛЕКСАНДРОВИЧА КОНСТАНТИНОВА

1 мая 2020 года на 71 году жизни после тяжелой болезни умер один из самых ярких и талантливых сотрудников НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета, доктор биологических наук, профессор Александр Александрович Константинов.

Александр родился 2 июня 1949 г. в Москве в семье биологов. Отец, Александр Степанович Константинов, и мать, Наталья Сергеевна Константинова (Юркевич), – оба выпускники Биологического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, где и познакомились. Александр Степанович в последние годы был профессором кафедры ихтиологии Биологического факультета МГУ, а Наталья Сергеевна всю жизнь проработала во Всесоюзном НИИ вирусологии «Микроб» (г. Саратов). Вскоре после рождения сына семья переехала в г. Саратов, где Александр закончил школу. В 1967 г. он, как и его родители, поступил в Московский государственный университет. В 1972 г. он закончил кафедру биохимии растений (молекулярной биологии) Биологического факультета МГУ, затем аспирантуру, и с 1975 г. до последнего дня работал в НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, МГУ.

Александр принадлежал к одному из первых поколений учеников В.П. Скулачева, приняв-

ших активное участие в обосновании хемиосмотической теории Митчелла. Круг его научных интересов был связан с изучением механизма переноса зарядов в электрон-транспортных цепях митохондрий и бактерий. Его исследования внесли существенный вклад в понимание механизма работы практически всех ферментов дыхательной цепи за исключением NADH:хиноноксидоредуктазы, комплекса I. В 1970–1980 гг. использование комбинации ингибиторов антимицина и миксотиазола позволило обосновать циклический механизм переноса электронов комплексом *bc1* и, таким образом, экспериментально подтвердить гипотезу Q-цикла Митчелла. В 1976 г., используя метод ЭПР, Александр Александрович совместно с сотрудниками физфака МГУ Э.К. Рууге и А.Н. Тихоновым открыл существование стабильных свободнорадикальных форм убихинона в том же *bc1*-звене дыхательной цепи митохондрий, а также выяснил механизм образования кислородных радикалов в этом участке за счет самоокисления нестабильного радикала убихинона при ингибировании антимицином переноса электрона с убихинона на низкопотенциальный гем b_L в центре «i». В 1977 г. он совместно с А.В. Пескиным и И.Б. Збарским обнаружили низкую супероксиддисмутазную активность в раковых клетках. В те же годы группа исследователей во главе с Л.А. Драче-

вым, в составе которой был А.А. Константинов, впервые использовала прямой электрометрический метод измерения генерации мембранного потенциала для изучения фотоиндуцированных электрических процессов в реакционных центрах хромофоров *Rhodospirillum rubrum* и *Rhodopseudomonas viridis*. В 1980 г. эти работы были удостоены премии Ленинского комсомола по науке. В 90-е годы успешное сотрудничество с проф. Л. Хедерштедтом (Университет г. Лунд, Швеция) позволило показать, что химический аналог семихинона HQNO в сукцинат:менахинон-оксидоредуктазе из *Bacillus subtilis* не только ингибирует активность, но и вызывает спектральные изменения в дугемовом цитохроме *b*, представляющем собой трансмембранную часть комплекса, а также меняет потенциал полувосстановления низкопотенциального гема b_L , расположенного у наружной поверхности мембраны. Эти данные подтверждали гипотезу о том, что мембранный менахинон связывается с ферментом вблизи гема b_L , и его восстановление является электрогенным процессом, требующим затраты $\Delta\mu H^+$, что внесло важный вклад в понимание механизма работы сукцинатдегидрогеназ из бацилл.

В последние 30 лет основное внимание Александр Александровича было сфокусировано на изучении терминальных оксидаз дыхательной цепи, среди которых, прежде всего, цитохромсоксидаза (ЦО) из *Rhodobacter sphaeroides* и митохондрий сердца быка, хинол-оксидаза *bd*-типа из *E. coli* и *Azotobacter vinelandii*, *ba₃*-оксидаза из *Thermus thermophilus* и *bb'*-оксидаза из *Bacillus subtilis*. А.А. Константинов впервые предложил использовать прямой электрометрический метод (1993 г.) для изучения быстрой кинетики генерации потенциала, индуцированного лазерной вспышкой на мембране протеолипосом с ЦО. Позже метод прямой электрометрии был с успехом применен в лаборатории Александра Александровича для изучения отдельных электрогенных стадий внутрибелкового переноса заряда в каталитическом цикле ЦО и других, упомянутых выше, терминальных оксидаз и расшифровки механизма их работы. Использование прямой электрометрии на бактериальных мутантах по входным протонным каналам, обнаруженным в структуре ЦО, позволило определить их роль в каталитическом цикле фермента. Мутанты были предоставлены проф. Б. Геннисом (Иллинойский университет, Урбана-Шампейн, США). По названию ключевых аминокислотных остатков А.А. Константинов предложил называть каналы К- и D-, что впоследствии закрепилось в литературе. Работы выполнялись также в сотрудничестве с М. Вер-

ховским из лаборатории проф. М. Викстрема (Университет г. Хельсинки, Финляндия), где была собрана аналогичная установка по измерению генерации мембранного потенциала методом прямой электрометрии. Сейчас прямой электрометрический метод используется в нескольких зарубежных лабораториях и признан международным сообществом как один из передовых и эффективных методов изучения механизма работы терминальных оксидаз.

В ходе совместных исследований с проф. С. Папа и Р. Капитаньо (Университет г. Бари, Италия) А.А. Константинову удалось найти простой способ регистрации пероксидазной активности ЦО в аэробных условиях, используя в качестве доноров соединения с потенциалом >400 мВ, например буфер ферро/феррицианид. Наряду с прямой электрометрией, пероксидазная активность оказалась удобным инструментом изучения механизма работы ЦО. Тестирование ключевого мутанта по К-каналу на пероксидазную активность показало, что она сохраняется при практически полном ингибировании общей каталитической активности фермента. Таким образом, для пероксидазной реакции К-канал оказался не нужен, поскольку протоны доставляются в фермент самой перекисью. Это позволило А.А. Константинову разделить каталитический цикл ЦО на две независимые фазы: «эу-оксидазную» (восстановление ЦО и образование из кислорода перекиси, связанной в активном центре), которая обслуживается К-каналом, и «пероксидазную» (превращение связанной перекиси в воду, аналогично реакции, катализируемой пероксидазами), которая обслуживается D-каналом. Александр Александрович даже называл ЦО «помпирующей пероксидазой», чтобы подчеркнуть важное отличие от обычных пероксидаз.

В последние годы Александр Александрович переключил свое внимание на механизмы регуляции ЦО. Было исследовано ингибирование ЦО ионами Zn^{2+} и Ca^{2+} . Показано, что имеется 2 места действия Zn^{2+} , что разрешило имевшееся в литературе противоречие между данными разных авторов. Близость сайта связывания Ca^{2+} к выходной части так называемого протонного канала Н в структуре ЦО из сердца быка позволило предположить, что он может регулировать транспорт протонов и/или ионное равновесие внутри канала. Александр Александрович также обратил внимание, что в физиологической среде константа ингибирования ЦО Ca^{2+} имеет ту же величину, что K_m активации кальцием митохондриального кальциевого унипортера. Таким образом, ингибирование ЦО кальцием может моделировать захват Ca^{2+}

митохондриями через унипортер с последующим открытием поры.

В течение многих лет А.А. Константинов возглавлял лабораторию электронного транспорта в биологических системах и был крупнейшим специалистом в области изучения механизма переноса зарядов в электрон-транспортных цепях митохондрий и бактерий. Он был руководителем 14 кандидатских диссертаций, воспитал плеяду талантливых учеников, многие из которых успешно продолжают научные исследования в России и за рубежом. В 2008 году президиум РАН наградила А.А. Константинова премией имени А.Н. Баха – за выдающиеся работы по *биохимии*.

Александр Константинов был широко признан и высоко оценен мировым научным сообществом. Он являлся членом редколлегии журналов *Биохимия* (с 1992 г.) и *Biochimica et Biophysica Acta* (1990–1999). Александр был международным ученым-исследователем Медицинского Института Говарда Хьюза (2000–2010 гг.), руководителем международных научных проектов, включая гранты Howard Hughes, CRDF, INTAS, приглашенным докладчиком на многих престижных международных конференциях и симпозиумах. Он был одним из самых цитируемых российских ученых, стипендиатом программы «Выдающиеся ученые России» (1994–1996; 1997–1999 и 2000–2002 гг.). Его блестящие работы публиковались в журналах с высоким импакт-фактором, включая *PNAS*, *JBC*, *BBA-Bioenergetics*, *Biochemistry*, *PLoS One*, *FEBS Letters* и других.

В течение почти 20 лет (с 2002 г.) Александр Александрович был приглашенным профессором Института Химических и Биологических Технологий Нового Лиссабонского Универси-

тета (ITQB NOVA, Португалия). После его смерти на сайте Университета появился некролог, написанный профессором Мигелем Сепульведа Текшейра.

Помимо науки, Александр очень серьезно увлекался классической музыкой, был прекрасным скрипачом. С 1968 г., студентом первого курса, Александр начал играть в Камерном оркестре МГУ под руководством Э. Гиндина, с 1971 г. стал концертмейстером, а с 1991 г. – бессменным художественным руководителем этого замечательного коллектива, музыканты которого одними из первых в России начали исполнять барочную музыку в аутентичной манере. До самого последнего времени он организовывал работу оркестра, определял его репертуар и участвовал в концертах. Под его руководством Камерный оркестр МГУ стал лауреатом I и II Всесоюзных фестивалей самодеятельного творчества. Перед концертами Александр Александрович проводил музыкально-образовательный лекторий: знакомил слушателей с историей музыкальных произведений, которые будут исполняться оркестром, интересно рассказывал о создавших их композиторах, наигрывал основные музыкальные темы. Это помогало всестороннему и глубокому восприятию произведений, поэтому на концертах Камерного оркестра всегда было много слушателей.

Нам, друзьям, коллегам и ученикам Александра Александровича, Саши, трудно примириться с тем, что такого яркого и неординарного человека больше нет. Память о нем надолго сохранится в наших сердцах.

Этот номер, содержащий статьи его коллег, друзей и соавторов, посвящен памяти Александра Александровича Константинова и открывает нам широкий круг его научных интересов.

Редакция и редакционная коллегия журнала «Биохимия»