

СЕРГІЙ КОМІСАРЕНКО

**ПІД ЗНАКОМ НОБЕЛЯ:
ЛІДЕРИ НАУКОВОГО
ПРОГРЕСУ**

АБО

**РОЗДУМИ ВЧЕНОГО – БІОХІМІКА
Й ІМУНОЛОГА ПРО РОЗВИТОК
І ЗНАЧЕННЯ НАУК ПРО ЖИТТЯ**

**Головний редактор
акад. НАН України С.В. Комісаренко**

Київ – 2020

УДК 577+60-22-61

ПІД ЗНАКОМ НОБЕЛЯ:
ЛІДЕРИ НАУКОВОГО ПРОГРЕСУ
або
РОЗДУМИ ВЧЕНОГО – БІОХІМІКА Й ІМУНОЛОГА
ПРО РОЗВИТОК І ЗНАЧЕННЯ НАУК ПРО ЖИТТЯ

Голов. ред. С.В. Комісаренко.
Укладач – В.М. Данилова. – К.:
ФОП Мишалов Д.В., 2020, 240 с.

Монографія (книга) певною мірою є унікальною. Це зібрання статей, присвячених огляду найрезонансніших робіт Нобелівських лауреатів в галузі хімії, фізіології або медицини як в ретроспективному плані, так і в сучасному аспекті, тих робіт, які певною мірою зробили революційний прорив у становленні і розвитку нових напрямів медико-біологічних наук – *біохімії, генетики, молекулярної біології та молекулярної імунології* тощо. Одну із статей присвячено людині, якій світ завдячує заснування і втілення в життя цієї нагороди – *Альфреду Нобелю*.

Книгу орієнтовано на широке коло читачів – фахівців, які працюють в експериментальних і прикладних напрямах медико-біологічних наук, а також тих, хто цікавиться шляхами поступального розвитку науки взагалі.

ISBN 978-966-2214-87-1

*Зібрані статті раніше було опубліковано в журналах:
Ukrainian Biochemical Journal,
Вісник НАН України*

© Автори та Інститут біохімії
ім. О. В. Палладіна НАН України, 2020

SERHIY KOMISARENKO

**UNDER THE NOBEL SIGN:
LEADERS OF THE
SCIENTIFIC PROGRESS**

OR

**THE REFLECTIONS OF A BIOCHEMIST
AND IMMUNOLOGIST ON THE
DEVELOPMENT AND IMPORTANCE
OF LIFE SCIENCES**

**Editor-in-Chief
Acad. NAS of Ukraine S.V. Komisarenko**

Kyiv – 2020

UDC 577+60-22-61

UNDER THE NOBEL SIGN:
LEADERS OF THE SCIENTIFIC PROGRESS
or
THE REFLECTIONS OF A BIOCHEMIST AND IMMUNOLOGIST ON
THE DEVELOPMENT AND IMPORTANCE OF LIFE SCIENCES

Editor-in-Chief S.V. Komisarenko.
Compiler V.M. Danilova. – K.:
Priv. Entrepr. Myshalov D.V., 2020, 240 c.

In some respect, the monograph (book) is unique. This articles collection reviews the most resonant works of Nobel laureates in chemistry and physiology or medicine, both in retrospect and in the modern aspect; those works that, to a certain extent, made a revolutionary breakthrough in the formation and development of new areas of biomedical sciences, such as biochemistry, genetics, molecular biology and molecular immunology. One of the articles is dedicated to the person to whom the world owes the foundation and implementation of this award – Alfred Nobel.

The book is addressed to a wide range of readers – specialists working in experimental and applied biomedical sciences, as well as those who are interested in science advances and history.

ISBN 978-966-2214-87-1

*The collected articles were previously published in:
Ukrainian Biochemical Journal,
Visn. Nac. Akad. Nauk Ukr.*

© Authors and Palladin Institute
of Biochemistry, NAS of Ukraine, 2020

ЗМІСТ

ДЕКІЛЬКА СЛІВ ПРО КНИГУ, ЩО ВИ ТРИМАЄТЕ В РУКАХ	9
АЛЬФРЕД НОБЕЛЬ І НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ	10
НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОБЕЛІВСЬКОГО ЛАУРЕАТА ЕМІЛЯ ФІШЕРА ЯК СТАРТОВИЙ МАЙДАНЧИК ДЛЯ РОЗВИТКУ БІОХІМІЇ: КОРОТКИЙ ОГЛЯД	29
ВНЕСОК НОБЕЛІВСЬКИХ ЛАУРЕАТИВ ПОЧАТКУ ХХ СТ. В РОЗВИТОК МОЛЕКУЛЯРНОЇ ІМУНОЛОГІЇ: Е.БЕРІНГ, І. І. МЕЧНИКОВ, П. ЕРЛІХ, Ш. РІШЕ, Ж. БОРДЕ, К.ЛАНДШТЕЙНЕР	38
ЛАУРЕАТ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ ЕРВІН ШРЕДІНГЕР: ФІЗИК, ФІЛОСОФ І ХРЕЩЕНИЙ БАТЬКО МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИКИ	62
СТОЯЧИ НА ПЛЕЧАХ ГІГАНТІВ: ДЖЕЙМС ВОТСОН, ФРЕНСІС КРІК, МОРІС ВІЛКІНС, РОЗАЛІНД ФРАНКЛІН І НАРОДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ	74
ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ	91
ІМУНІТЕТ: ЩО ЗМУШУЄ ЙОГО ПРАЦЮВАТИ?	98
ЩО НОВОГО В ДОСЛІДЖЕННІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, АБО ЧИ МОЖНА З КЛІТИНИ ШКІРИ ОТРИМАТИ НОВИЙ ОРГАНІЗМ?	108
НАВІЩО ПОТРІБНІ РЕЦЕПТОРНІ ПРОТЕЇНИ НА МЕМБРАНАХ КЛІТИН, АБО ЯК РІЗНІ КЛІТИНИ ОРГАНІЗМУ СПРИЙМАЮТЬ НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ?	117
ЯК КЛІТИНА ТРАНСПОРТУЄ СИНТЕЗОВАНІ РЕЧОВИНИ, АБО ЧИ СПРАВДІ НЕ МОЖНА ЗМІНИТИ МІСЦЕ І ЧАС ЗУСТРІЧІ «ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ВАНТАЖУ»	124

ЯК КЛІТИНАМ ВДАЄТЬСЯ ЗБЕРЕГТИ МОЛЕКУЛИ ДНК НЕУШКОДЖЕНИМИ, АБО ЗАВДЯКИ ЧОМУ ІСНУЄ ЖИТТЯ НА ЗЕМЛІ?	136
ДЛЯ ЧОГО ПОТРІБНІ ЦИРКАДНІ РИТМИ, АБО ЯК ЗМІНИТИ ХІД «БІОЛОГІЧНОГО ГОДИННИКА»	150
НОВА СТРАТЕГІЯ БОРОТЬБИ З РАКОМ, АБО ЯК ПРАЦЮЮТЬ «ГАЛЬМА» СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ	168
МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ КЛІТИН ДО ГІПОКСІЇ, АБО ЯК «ПЕРЕКРИТИ КИСЕНЬ» ЗЛОЯКІСНІЙ ПУХЛИНІ	186
НАРОДЖЕНІ В УКРАЇНІ: ЛАУРЕАТИ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ ІЛЛЯ МЕЧНИКОВ, ЗЕЛЬМАН ВАКСМАН, РОАЛД ГОФФМАН І ЖОРЖ ШАРПАК	208
ЗАМІСТЬ ПІСЛЯМОВИ: НОТАТКИ З ЕТИКИ В НАУЦІ, або чи можуть відкриття бути запланованими і як здобутки другої наукової революції допоможуть вижити українській науці.	222

CONTENT

A BRIEF WORD ABOUT THE BOOK YOU ARE HOLDING IN YOUR HANDS.	9
ALFRED BERNHARD NOBEL AND THE NOBEL PRIZE.	10
SCIENTIFIC INVESTIGATIONS OF THE NOBEL PRIZE WINNER EMIL FISCHER AS A LAUNCHING PAD FOR THE DEVELOPMENT OF BIOCHEMISTRY: A BRIEF OVERVIEW	29
NOBEL LAUREATES OF THE EARLY 20TH CENTURY E. BEHRING, I. MECHNIKOV, PEHRLICH, C. RICHET, J. BORDET, K. LANDSTEINER AND THEIR CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF MOLECULAR IMMUNOLOGY	38
NOBEL PRIZE WINNER ERWIN SCHRÖDINGER: THE PHYSICIST, PHILOSOPHER, AND GODFATHER OF MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS	62
STANDING ON THE SHOULDERS OF GIANTS: JAMES WATSON, FRANCIS CRICK, MAURICE WILKINS, ROSALIND FRANKLIN AND THE BIRTH OF MOLECULAR BIOLOGY	74
PATHWAYS OF GENETIC INFORMATION REALIZATION	91
IMMUNITY: WHAT MAKES IT WORK.	98
WHAT'S NEW IN STEM CELL RESEARCH OR IS IT POSSIBLE TO GET A NEW ORGANISM FROM SKIN CELLS	108
RECEPTOR PROTEINS ON CELL MEMBRANE — WHAT ARE THEY FOR, OR HOW DIFFERENT CELLS OF THE ORGANISM PERCEIVE THE ENVIRONMENT?	117
HOW THE CELL IS TRANSPORTING THE SYNTHESIZED SUBSTANCES OR IS IT TRUE THAT TIME AND DESTINATION OF «INTRACELLULAR LOAD» CANNOT BE CHANGED.	124

HOW CELLS MANAGE TO KEEP DNA MOLECULES
UNDAMAGED OR WHY DOES LIFE EXIST ON EARTH136

WHY CIRCADIAN RHYTHMS ARE NEEDED, OR HOW
TO CHANGE THE RATE OF THE “BIOLOGICAL CLOCK”150

A NEW STRATEGY FOR FIGHTING CANCER, OR HOW
THE “BRAKE” OF THE IMMUNE SYSTEM WORKS168

MECHANISMS OF CELL ADAPTATION TO HYPOXIA,
OR HOW TO "BLOCK OXYGEN" TO A MALIGNANT TUMOR.....186

BORN IN UKRAINE: NOBEL PRIZE WINNERS
ILYA MECHNIKOV, SELMAN WAKSMAN,
ROALD HOFFMANN AND GEORGES CHARPAK208

INSTEAD OF AN AFTERWORD: NOTES ON ETHICS IN SCIENCE,
or whether discoveries can be scheduled, and how the advances
of the second scientific revolution will help Ukrainian science survive222

ДЕКІЛЬКА СЛІВ ПРО КНИГУ, ЯКУ ВИ ТРИМАЄТЕ В РУКАХ

У світі існує багато премій, якими відзначають важливі наукові досягнення вчених різних напрямів науки. Однак найпочеснішою з усіх нагород дослідники всього світу вважають саме Нобелівську премію. Лауреати Нобелівської премії – дійсно світова інтелектуальна еліта; це – видатні фізики і хіміки, фізіологи й медики, економісти і письменники, а також громадські діячі, які принесли найбільшу користь людству. Слід зазначити, що спеціальної премії за видатні роботи в галузі біохімії не було засновано, але науковців, які отримали Нобелівську премію безпосередньо за біохімічні дослідження, більш ніж достатньо. Вони удостоєні золотої Нобелівської медалі за видатні досягнення в галузі хімії або фізіології та медицини, тобто в найближчих до біохімії «нобелівських» дисциплінах.

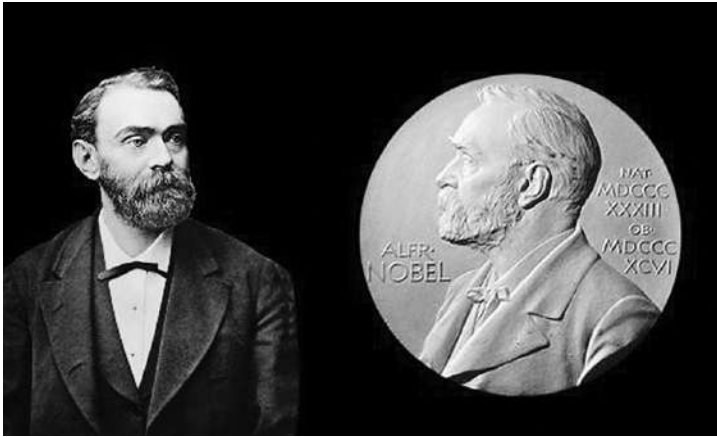
Монографія (книга) певною мірою є унікальною. Це – зібрання статей, присвячених огляду найрезонансніших робіт Нобелівських лауреатів в галузі хімії, фізіології або медицини як в ретроспективному плані, так і в сучасному аспекті, тих робіт, які певною мірою зробили революційний прорив в становленні і розвитку нових напрямів медико-біологічних наук – біохімії, генетики, молекулярної біології та молекулярної імунології тощо. Зібрані статті раніше було опубліковано в академічних журналах: *Ukrainian Biochemical Journal* і *Вісник НАН України*. Одну із статей присвячено людині, якій світ завдячує заснування і втілення в життя цієї нагороди – **Альфреду Бернгарду Нобелю**.

Користуючись нагодою, висловлюю щиру подяку моїм співавторам і помічницям Валентині Даниловій, Світлані Романюк, Руфіні Виноградовій, Тетяні Даниловій.



Сергій Комісаренко,
академік НАН і НАМН України

АЛЬФРЕД НОБЕЛЬ І НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ



Про Альфреда Нобеля та його премію написано величезну кількість сторінок різними мовами, але у цій статті ми передусім висвітлили два питання: яким був Альфред Нобель – цей феномен експериментальної хімії, доктор філософії, академік без вищої освіти, засновник фонду для нагородження премією свого імені і що собою являє Нобелівська премія, як її присуджують та який вплив має присудження премії на розвиток саме того напрямку науки, який відзначено цією нагородою.

На запитання, чому Нобелівські премії є унікальними і найбільш престижними, можна відповісти так: їх було введено своєчасно і вони визначають принципові історичні зміни в суспільстві. Робота Нобелівського комітету фактично протягом усього року орієнтує вчених, письменників і громадських діячів працювати заради розвитку суспільства, заради загальнолюдського прогресу.

Ключові слова: *Альфред Нобель, Нобелівська премія, найбільша користь людству, фізика, хімія, фізіологія, медицина, література, премія миру.*

У світі існує багато премій, якими відзначають важливі наукові досягнення вчених різних напрямів науки. Однак найпочеснішою з усіх нагород дослідники всього світу вважають саме **Нобелівську премію**. Лауреати Нобелівської премії – дійсно світова інтелектуальна еліта; це – видатні фізики і хіміки, фізіологи й медики, економісти і письменники, а також громадські діячі, які принесли найбільшу користь людству. Нобелівською премією відзначають тільки тих науковців, досягнення яких було визнано їхніми сучасниками ще за життя [1, 2].

Престижність цієї премії зумовлена не тільки значною грошовою винагородою, але й дуже ретельним відбором кандидатів, а також, на наш погляд,

особистісними якостями людини, якій світ завдячує заснування і втілення в життя цієї нагороди.

Такою людиною став багатий шведський підприємець, експериментатор, інженер-хімік, винахідник динаміту та інших вибухових речовин, меценат – **Альфред Бернгард Нобель**.

У цій статті ми передусім спробуємо відповісти на два запитання: «Яким був **Альфред Нобель** – цей феномен експериментальної хімії, академік без офіційної освіти, доктор філософії, засновник фонду для нагородження премією свого імені?» і «Що собою являє **Нобелівська премія** та як її присуджують?».

Коротка біографія

Альфред Бернгард народився 21 жовтня 1833 року в Стокгольмі в сім'ї Еммануеля і Андрієтти Нобель. Батько Альфреда – Еммануель – був архітектором, будівельником і винахідником, займався приватним підприємництвом і на той час володів першим у Швеції заводом з виробництва каучуку. У Альфреда було троє братів: двоє старших – Роберт і Людвіг та один молодший – Еміль.



Сім'я Еммануеля Нобеля

Маючи добре налагоджений бізнес і відповідні зв'язки, Еммануель Нобель здобув репутацію надійного і успішного підприємця. Та все це незворотно зникло, коли у 1835 р. згорів будинок Нобелів у Стокгольмі разом з грошима, облігаціями та численними патентами; попереду маячила загроза боргової в'язниці. Саме тому Еммануель вирішив розпочати бізнес у Росії, спочатку в Фінляндії, яка тоді входила до складу Російської імперії, а згодом – у Санкт-Петербурзі. Дружину з дітьми він залишив у Стокгольмі, де сім'я ледве зводила кінці з кінцями. Та вже через декілька років Еммануель Нобель повністю

розрахувався з боргами, придбав особняк у центрі С.-Петербурга і в 1842 р. забрав до себе всю родину. В Росії знадобилася розроблена ним система водяного опалення, досвід у верстатобудуванні і головний його винахід – «заряд пороху, вміщений у металевий корпус», або просто міна. Він також налагодив виробництво шпал, рушниць і кораблів з паровим двигуном.

У Росії Альфред і його брати навчалися у приватних репетиторів, а в 1850 р. батько відправив Альфреда на три роки подорожувати до Європи і США. У столиці Франції Альфред вивчав хімію в лабораторії Теофіла Пелуза, який у 1836 р. визначив склад гліцерину і разом з Асканіо Собреро у 1840 – 1843 рр. працював над створенням *нітрогліцерину*.



Альфред Нобель у молодому віці

Із Франції Альфред Нобель переїздить до Сполучених Штатів для спільної роботи в лабораторії американського винахідника шведського походження Джона Еріксона, який розробив військовий корабель – броненосець «Монітор» (брав участь в громадянській війні Півдня і Півночі), а також досліджував властивості сонячної енергії. Під його керівництвом молодий Нобель проводить самостійні дослідження з хімії та фізики.

Повернувшись до Росії Альфред почав працювати в компанії батька «Нобель і сини», яка спеціалізувалась на виробництві боєприпасів, що їх використовували в ході Кримської війни (1853 – 1856 рр.). Під керівництвом російського вченого М.М. Зініна він досліджує властивості *тринітрату гліцерину*. У 1858 р. компанія збанкрутувала, і Альфред із батьками повернувся до Стокгольма, а старші брати залишилися у Росії. У Швеції Альфред увесь свій час присвячував хімічним експериментам у маленькій лабораторії батька, отримавши при цьому три патенти на винахід. Саме ця робота спрямувала і під-

тримувала його інтерес до експериментів протягом усього подальшого життя. Працюючи над пошуком активної речовини, яка зменшує вибухонебезпечність тринітрату гліцерину, йому врешті решт вдалося зробити винахід, завдяки якому молодий хімік став знаменитим. У результаті одного з експериментів, який проводили на заводах Нобелів у Стокгольмі, 3 вересня 1864 р. стала трагедія – вибух, який забрав життя кількох людей, у тому числі молодшого брата Емілія. На момент катастрофи йому ледве виповнилося 20 років. Батько не пережив цієї втрати, зліг після інсульту і не вставав вже до самої смерті у 1872 році.

Однак Альфреда ця трагедія не зупинила, він продовжував свої наукові пошуки і вже в 1867 р. запатентував новий вибуховий матеріал під назвою «*динаміт, або безпечний вибуховий порошок Нобеля*» (від грецького слова «*динаміс*» – сила). Після цього до Альфреда Нобеля прийшов великий фінансовий успіх. Слід зазначити, що в тому ж 1867 р. шведи І. Норбін та І. Олсон запатентували ще одну вибухову речовину – *аміачний порох* (суміш вугілля з аміачною селітрою – нітратом амонію). Але А. Нобель купив цей патент і «заморозив» його на багато років, висунувши на перший план свій динаміт. Це дало змогу реалізувати такі великі проекти, як прокладання Альпійського тунелю на Сен-Готардській залізниці, розчищення русла Дунаю в районі Жовтих Воріт і багато інших. Динаміт використовували також під час проведення бурових робіт на бакинських нафтопромислах, де працювали його старші брати – Людвіг і Роберт; вони, як і Альфред, також стали дуже заможними. Усіх трьох братів Нобелів називали «російськими Рокфеллерами». У 1876 р. А. Нобель поєднав нітрогліцерин з колодієм, отримавши желеподібну речовину зі значно сильнішою вибуховою силою, ніж динаміт, під назвою «grimучі драгли». У період від 1887 р. до 1891 р. він запатентував різні види вибухівки, зокрема й бездимний порох *балістит*. Це був великий крок уперед, що залишив далеко позаду динаміт. Патент на балістит він продав Італійському урядові.

У 70 – 80 роках XIX ст. А. Нобель розширив мережу своїх підприємств у багатьох європейських країнах – в основному завдяки використанню динаміту при спорудженні тунелів, каналів, залізниць і автомагістралей. Застосування динаміту у військових діях розпочалось із франко-пруської війни 1870 – 1871 рр., однак таке використання вибухових речовин було для Нобеля збитковим.

Слід зазначити, що не лише вибухівка цікавила А. Нобеля. В останні роки свого життя він багато уваги приділяв синтезу полімерів, синтетичного каучуку і штучного шовку, працюючи в маленькій хімічній лабораторії на віллі в Сан-Ремо. У 1894 р. Нобель придбав завод у Вермланді (Швеція), де збудував дім і хімічну лабораторію. Два останніх літніх сезони він провів саме у Вермланді.

Як і відомий, англійський фізик-експериментатор і хімік Майкл Фарадей, який відкрив основні закони термодинаміки, Альфред Нобель не мав формальної освіти; фактично вони були самоуками, проте обидва – унікальні до-

слідники. Якби існував вибір, то А. Нобель, найімовірніше, віддав би перевагу не комерційній діяльності, а лабораторним заняттям. Проте його численні компанії потребували великої уваги і фізичних сил, адже у 1896 р., в рік смерті А. Нобеля, існувало 93 підприємства в 20 країнах світу, що виробляли майже 66,5 тис. тон вибухівки, враховуючи всі її різновиди.

Альфред Нобель помер 10 грудня 1896 р. від інсульту в 63-річному віці на своїй улюбленій віллі в Сан-Ремо (в Італійській Рив'єрі), один, без друзів і близьких. Похований у Стокгольмі на цвинтарі Норра.



Могила Альфреда Нобеля

І хоча А. Нобеля не можна ставити в один ряд з великими хіміками різних країн світу, він був блискучим ученим-експериментатором, про що свідчать **355** патентів, отриманих за різноманітні винаходи. І йдеться не лише про вибухові речовини (детонатор, динаміт, бездимний порох тощо), але й патенти на водомір, барометр, холодильний апарат, газовий пальник, удосконалений спосіб одержання сірчаної кислоти, конструкція бойової ракети. Він цікавився електрохімією та оптикою, біологією і медициною, конструював автоматичні гальма та безпечні парові котли, працював над створенням штучної гуми та шкіри, досліджував нітроцелюлозу і штучний шовк, намагався виготовити легкі сплави.

Подібну стислу інформацію про життя і діяльність Альфреда Нобеля можна знайти майже в кожній із вікіпедій, енциклопедій, у біографічних довідниках на багатьох мовах світу [3 – 6]. Але чи достатньо цієї інформації, аби скласти уяву про А. Нобеля як людину? Певно, що ні. Тому ми спробували віднайти й такі факти з його життя, які різнобічно характеризують цю непересічну особистість.

Цікаві факти з біографії Нобеля [7 – 11]

- Головний винахід Альфред начебто придумав випадково: під час перевезення нітрогліцерину одна пляшка розбилася, речовина потрапила на ґрунт і стався вибух. Але сам учений відхилив цю версію. Він стверджував, що необхідного результату було досягнуто шляхом копітких експериментів.
- Як часто буває в надзвичайно талановитих людей, Альфред Нобель не був наділений міцним здоров'ям. Він ріс хворобливим хлопчиком, уникав ігор з однолітками, любив усамітнюватися й читати книжки. За характером Альфред був дуже вразливий, часто переживав відчуття самотності, пригніченості, незахищеності, яких намагався позбутися активною діяльністю, листуванням із родичами й друзями [7].
- Сучасники вважали, що зовнішній вигляд А. Нобеля не відповідав типу капіталіста, який досяг великих успіхів і достатку в епоху бурхливого промислового розвитку другої половини ХІХ ст. Йому подобався спокій, а не міська метушня, хоча більшу частину життя йому довелося мешкати саме у великих містах і багато їздити (він жив у 93 містах 20 країн світу). На відміну від багатьох сучасних йому магнатів ділового світу, А. Нобеля можна було назвати спартанцем, адже він ніколи не курив, не пив, не грав у карти та інші азартні ігри.
- Як підприємець А. Нобель наймав на роботу сотні робітників і дійшов висновку, що робоча сила з більш високими моральними якостями продуктивніша, ніж грубо експлуатована маса, за що його вважали соціалістом. Він був вельми щедрим роботодавцем: будував для свого персоналу комфортабельні селища з квітниками і фонтанами, зводив школи і лікарні, надавав транспорт для безкоштовної доставки на робочі місця.
- А. Нобель керував своєю розкиданою по всьому світові промисловою імперією за допомогою великої команди директорів, маючи 20 – 30%-ну частку прибутку. Та найбільше він любляв працювати в своїй хімічній лабораторії.
- Нобель перший розробив хімічний склад штучного шовку, нітроцелюлози й багато іншого. Кожен винахід учений *популяризував* за допомогою лекцій з демонстраціями можливостей приладу або речовини. Такі презентації інженера-хіміка користувалися успіхом як у пересічної публіки, так і серед його колег і друзів.
- Альфред Нобель не був людиною винятково технічних уподобань, у вільний від роботи час він захоплювався написанням літературних творів. Його перу належать чудові твори – *«Beatrice Cenci»*, *«Nemesis»*, *«The Patent Bacillus»*. Одним із суперечливих творів Альфреда Нобеля стала п'єса *«Nemesis»* («Немезида») – чотириактна трагедія про Беатрису Ченчі. На довгі роки її було заборонено видавати і ставити в театрі, оскільки церковні служителі вважали її богохульною. Лише у 2003 р. її було опубліковано.

вано у Швеції, а у 2005 р., на день смерті вченого, у Стокгольмі відбулася прем'єра вистави [12].

- Незважаючи на відсутність формальної середньої та вищої освіти, Альфред Нобель вільно володів шістьма мовами: шведською, французькою, російською, англійською, німецькою та італійською. Він цікавився наукою, філософією, історією і літературою. Його друзями були знамениті художники, письменники, вчені, державні діячі того часу. Нобеля часто запрошували на прийняття і королівські обіди. Винахідник був почесним членом багатьох європейських академій наук: Шведської, Англійської, Паризької, Упсальського університету. В його послужному списку є французькі, шведські, бразильські, венесуельські ордени та нагороди [12, 13].
- За сімейною традицією Альфред Нобель був протестантом (лютеранином) і, живучи в Парижі, регулярно відвідував Шведську церкву на чолі з пастором Натаном Седерблумом, який, до речі, в 1930 р. одержав Нобелівську премію миру. Однак із часом релігійні погляди Альфреда змінилися, і він став спочатку агностиком, а наприкінці життя – атеїстом, проте й далі жертвував великі суми церкві [14].

Особисте життя

- Про особисте життя А. Нобеля відомо мало. Попри свої чималі статки, Нобель був сором'язливою, стриманою і самотньою людиною, якій важко було заприятелювати, особливо із жінками: він вважав себе недостатньо привабливим для них. Хоч насправді зовні він був дуже привабливий: стрункий бородатий брюнет середнього зросту з виразними рисами обличчя і темно-синіми очима, які приховувало пенсне. Він так і не створив сім'ї і не залишив після себе дітей. Але жінки в його житті були. Йому подобалися розумні й освічені жінки, з деякими з них він листувався [13].
- Ще молодою людиною у Санкт-Петербурзі він освідчився дівчині на імя *Олександра*, але вона йому відмовила.
- У Парижі вчений познайомився зі знаменитою актрисою *Сарою Бернар*, коли був на виставі в «Комеді Франсез». Альфред захопився нею, але колився: чи та це жінка, яка йому потрібна? Врешті-решт, коли Сара вирушила в тримісячне турне по Америці, він написав листа своїй матері з проханням порадити – чи брати шлюб з акторкою? Мати не радила синові пов'язувати своє життя з жінкою такої професії. Ослухатися матері син не посмів, тому зв'язок із Сарою Бернар був перерваний [15].
- У житті Альфреда зустрілася ще одна жінка – *Берта Кінські*, яку він найняв як секретарку в Парижі. Панна Кінські була гарна, володіла чотирма мовами, захоплювалася музикою і літературою і була з усіх поглядів світською людиною. Усе це імпонувало Нобелю. Між ними виникла взаємна симпатія, а, можливо, а й глибші почуття з боку вченого. Та через деякий час вона полишила Париж і повернулася до свого першого кохання у Від-

ні – барона Артура фон Зуттнера, вийшла за нього заміж і стала баронесою Бертою фон Зуттнер – провідною фігурою в боротьбі за мир на Європейському континенті. Нобеля вражали її високі ідеали, зокрема пацифізм. Цілком імовірно, що саме вона стала натхненницею заснування Нобелівської премії миру, якої й сама була удостоєна у 1905 році. Від'їзд Берти Кінські був великим ударом для Нобеля. Їхня дружба тривала ще довго; А. Нобель листувався з Бертою до кінця свого життя [9, 15].

- У 1876 р. на курорті поблизу Відня Альфред Нобель познайомився з 20-річною продавчиною квітів із бідної сім'ї австрійських євреїв на ім'я *Софі Гесс*. Софі була дуже мила, але не досить добре освічена і не мала наміру удосконалюватись. Альфред перевіз її до Парижа, намагався допомогти здобути освіту, найняв викладача французької мови, але вона не цікавилася уроками. Окрім того, він зняв для неї квартиру в Парижі, виплачував щедре утримання. Софі стала називати себе «мадам Нобель», що вводило багатьох в оману, всіляко зловживала довірою Альфреда. Важко судити про їхні справжні стосунки – однак листування свідчить, що вчений багато в чому ставився до цієї дівчини, як до дитини і не більше. Поступово їхня взаємна прихильність охолола через характер Софі. Остаточно вони розлучилися у 1881 р. після її від'їзду до Відня, однак ще тривалий час листувалися. У своєму заповіті учений виділив С. Гесс довічну щорічну ренту розміром 6000 форинтів, що дало їй змогу жити безтурботно. Однак після смерті А. Нобеля вона повелася не зовсім пристойно, вимагаючи гроші за його листи. Опікуни спадщини А. Нобеля виділили їй такі гроші, поставивши умову, що Софі віддасть їм усі 216 приватних листів видатного вченого й винахідника, аби вони не були використані проти цієї надзвичайно порядної людини [16].

Останні роки життя

- Хоча А. Нобеля називали «королем динаміту» він був проти використання своїх відкриттів для ведення воєнних дій, оскільки вважав, що війна є «жахом із жахів і найстрашнішим злочином». За три роки до смерті він сказав: *«Я хочу, аби всі гармати з усім їхнім приладдям і обслугою можна було б відправити до всіх чортів»* [6, 17].
- Нобель полишив Париж назавжди у 1891 р., коли йому виповнилося 57 років. Він оселився у маленькому прибережному курортному містечку Сан-Ремо в Італії. В останні роки життя він страждав від серцевих недуг, що їх, як це не парадоксально, вже тоді лікували невеликими дозами **нітрогліцерину** – речовини, яка, власне, у складі винайдених ним вибухівок принесла йому казкові статки. Із цього приводу з притаманним йому гумором він зауважував: *«Хіба це не іронія долі? Адже навіть нітрогліцерин, який свого часу зробив мене багатою людиною, не зміг зробити мене здоровим»* [8].



Альфред Нобель в останні роки життя

- Увійти в історію завжди було мрією всіх Нобелів чоловічої статі, починаючи з XVII століття. Але й острах бути похованим заживо також передавався від Нобеля до Нобеля так само, як і бажання стати безсмертним у віках. І найбільше цим страхом був охоплений Альфред. Принаймні тільки йому спало на думку внести у заповіт спеціальний пункт: *«Після кваліфікованого встановлення факту моєї смерті слід розрізати на моєму тілі вени, після чого кремувати»* [8].

Винаходи Альфреда Нобеля, які змінили світ [9 – 11, 18]

- Нобель мав надзвичайно креативний склад розуму, який безперервно генерував нові ідеї. Його геній підтримувало бажання досягти успіху і надзвичайна працездатність. Він говорив про себе так: *«Якщо хоч одна з 300 моїх ідей на рік є корисною, я задоволений»*.
- Серед **355** запатентованих винаходів Альфреда Нобеля були більш або менш знакові для розвитку людства, але *шість* із них – *безумовний прорив у науці, принципові новації у практичному застосуванні*:
 1. У 1863 р. Альфред Нобель запатентував у Швеції застосування **нітрогліцерину** в техніці. Таким чином, уперше після 800 років панування димного пороху людство отримало нову вибухову речовину!
 2. У 1864 р. Альфред Нобель створив серію із 10 **капсуль-детонаторів**. Вони мало чим відрізнялися між собою, але капсуль-детонатор № 8 набув найширшого застосування, і ще й дотепер його використовують під цим номером. Детонатори потрібні для спричинення вибуху заряду.
 3. У 1867 р. Альфред Нобель приборкав некерований нітрогліцерин і

- отримав **динаміт**. Для цього він створив суміш із летючого *нітрогліцерину і кізельгуру*, який ще називають інфузornoю землею. Така пастоподібна речовина легко формується і транспортується. Вона не вибухає без детонатора навіть від струсу і підпалу, а її потужність у 5 разів перевищує таку чорного пороху. Уперше динаміт застосували у США, під час будівництва Тихоокеанської залізниці. І наразі його частіше використовують у гірничодобувній індустрії та для прокладання тунелів, аніж у військовій справі.
4. У 1867 р. Альфред Нобель шляхом сполучення двох вибухових речовин – *нітрогліцерину і колодію* (розчин піроксиліну) – отримав гримучу суміш, яка за потужністю перевершувала динаміт. Цю желеподібну речовину було названо *гримучими драглями*, або **вибуховою желатиною** (*blasting gelatine*). Її використовують як проміжну сировину для виготовлення інших вибухівок.
 5. У 1887 р. Альфред Нобель оформив патент на **балістит**. Це один із перших нітрогліцеринових бездимних порохів, що складається із двох потужних вибухівок – нітроцелюлози і нітрогліцерину. Балістити використовують до сьогодні: у мінометах, артилерійських снарядах, а ще як тверде ракетне паливо, якщо додати до них трохи алюмінію або магнію для підвищення теплоти згоряння.
 6. У 1878 р. Альфред Нобель, працюючи на сімейному підприємстві з нафтовидобутку в Баку, винайшов **нафтопровід** – спосіб безперервного транспортування рідкого продукту. Його побудували, як і все прогресивне, зі скандалом, адже нафтопровід, хоча і здешевлював виробництво у 7 разів, але й істотно скоротив робочі місця перевізників нафти у бочках. Будівництво нобелівського нафтопроводу закінчили у 1908 р., а демонтували не так давно, тобто він слугував понад 100 років! Також за ідеями Альфреда було розроблено парові насоси й застосовано нові методи хімічного очищення нафти. В результаті одержали продукт відмінної якості, кращий у світі, дійсно «чорне золото».

Застосування своїх наукових розробок Альфред Нобель хотів бачити виключно у мирному житті. Парадоксально, але при цьому він створював вибухові речовини, які взяли на озброєння армії. Проте творчі проекти Нобеля за допомогою його вибухівок дуже швидко змінили світ, уможливили ефективне освоєння гірських порід для видобування руд, вугілля, нафти і газу, прокладання тунелів, а згодом – для польоту ракет. Винайдений Нобелем динаміт був затребуваний у всьому світі, а його винахідник безпрецедентно розбагатів за кілька років. Альфред Нобель багато грошей спрямовував на розвиток науки, але, оскільки у побуті був аскетом, наприкінці життя у нього залишилося 31 млн. крон, які він і пожертвував на **головне досягнення свого життя – Нобелівську премію**.

Як впливає з вищенаведеного, Альфред Нобель і дотепер залишається фігурою парадоксальною і суперечливою: блискуча, але самотня людина, частково песиміст, частково ідеаліст, який винайшов потужні вибухові речовини, що їх використовують і в сучасних війнах, він заснував найпрестижнішу у світі, найбільшу премію для інтелектуалів (включаючи премію миру), які принесли користь людству, тобто **Нобелівську премію, яка увічнила його ім'я.**

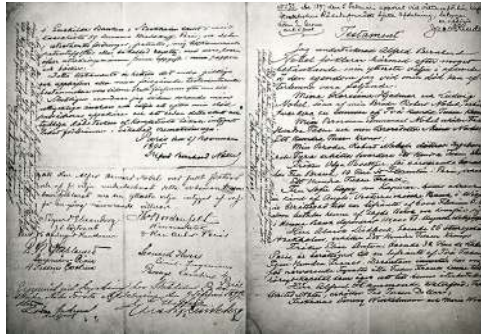
Нобелівська премія



Альфред Нобель був переконаний, що батьки і багаті родичі мають заповідати гроші дітям тільки з метою надання їм можливості здобути першокласну освіту; *всі інші накопичені статки мають бути повернені суспільству в найкориснішому вигляді.*

Саме тому в 1893 році Нобель склав свій перший заповіт, в якому було зазначено, що значну частину капіталу вченого після його смерті слід передати Шведській королівській академії наук. На цю суму передбачалося відкрити фонд, який щорічно перераховуватиме нагороду за відкриття. При цьому по 5% від спадку Нобель заповідав Стокгольмському університету, Стокгольмській лікарні і Каролінському медичному університетові.

Проте за рік до своєї смерті, 27 листопада 1895 р. в Парижі у присутності чотирьох свідків Альфред Нобель підписав новий заповіт, за яким усе своє майно й капітал передав фондам для створення п'яти щорічних премій. Відповідно до заповіту все майно (наприкінці життя він був власником не тільки 93 компаній та підприємств у 20 країнах світу на всіх континентах, але й будинків у Парижі, Відні, Ніцці, Сан-Ремо та інших містах) після його смерті мало бути вкладено в надійні акції, цінні папери для створення преміального фонду. Призначення фонду – нагородження щороку грошовими призами тих людей, які впродовж попереднього року принесли найбільшу користь людству. Призовий фонд мав бути поділений на п'ять рівних частин, чотири з яких призначено для науковців, які зроблять найбільше відкриття або винахід в галузі фізики, хімії, фізіології або медицини, літератури, а п'ята – за найбільший внесок у справу зміцнення співдружності націй або зниження напруженості у разі протистояння військових сил, а також за організацію та проведення конгресів миролюбних сил.



Заповіт Альфреда Нобеля [19]

«Я, Альфред Бернгард Нобель, що нижче підписався, обміркував і вирішив: чинним документом оголошую мій заповіт з приводу майна, що було надбано мною... Капітал мої душоприказники мають перевести в цінні папери, створивши фонд, відсотки з якого призначатимуться у вигляді премії тим, хто впродовж попереднього року приніс найбільшу користь людству.

Вказані відсотки слід поділити на п'ять рівних частин за призначенням: перша – тому, хто зробив найважливіше відкриття або винахід у галузі фізики, друга – у галузі хімії, третя – в галузі фізіології або медицини, четверта – тому, хто створив найзначніший літературний твір, який уїддзеркалює людські ідеали, п'ята – тому, хто зробить вагомий внесок в об'єднання народів, знищення рабства, зниження чисельності існуючих армій і сприяння мирній домовленості.

...Моє особливе бажання полягає в тому, аби на присудження премій не впливала національність кандидата, аби премію отримували найдостойніші, незалежно від того, скандинави вони чи ні».

А спонукало Альфреда Нобеля на створення своєї премії не тільки те, що в нього не залишилось дітей, прямих спадкоємців. Річ у тім, що в 1888 р. в одній із французьких газет була помилкова публікація – некролог А. Нобелю (газетярі переплутали винахідника з його старшим братом Людвігом, який помер 12 квітня 1888 р. в Каннах). В цій статті А. Нобеля засуджували за винахід динаміту, називали «мільонером на крові», «торгівцем вибуховою смертю», «динамітним королем» і він вирішив зробити так, аби не залишитись у пам'яті людства «злочинцем всесвітнього масштабу». Вважають, що саме ця подія підштовхнула Альфреда Нобеля до рішення залишити після своєї смерті цінну спадщину у вигляді фінансування міжнародної премії за найвищі наукові досягнення в галузі фізики, хімії, фізіології або медицини, літератури та у справі зміцнення миру [20].

Його посмертний дар для присудження премій логічно впливає з того, що сам Нобель усе життя цікавився саме фізикою, хімією, фізіологією і медици-

ною, а також літературою. Вважають, що встановлення премії за миротворчу діяльність пов'язано з бажанням винахідника відзначати тих людей, які, подібно до нього, стійко протистояли насиллю. У 1889 р. А. Нобель був присутній на Всесвітньому конгресі миру, який відбувся у Парижі й виступав там зі своїми лекціями [6]. Деякі учасники заходу сприйняли це із сарказмом, оскільки вважали, що не слід з'являтися на миротворчому зібранні людині, яка винайшла знаряддя вбивства і війни. Таке ставлення прикро вразило вченого і ледь не надломило його.

Після смерті А. Нобеля та після численних протестів родичів, шведських націоналістів, судових розглядів, виступів у пресі тощо заповіт набув чинності. У 1900 р. Нобелівський фонд було створено, його статут розробив спеціальний комітет з урахуванням умов, які було наведено в заповіті. Статут премії ухвалив шведський риксдаг і 29 червня 1900 р. підписав король Швеції. Відтоді ідея А. Нобеля стала реальністю.

Згідно із заповітом А. Нобеля нагороди в галузі фізики та хімії має присуджувати Шведська королівська академія наук; нагороди у галузі фізіології та медицини – Каролінський інститут у Стокгольмі; в галузі літератури – шведська академія в Стокгольмі, а премію миру – комітет із п'яти членів, яких обирає Норвезький стортинг (парламент). На той час Норвегія входила до складу Швеції. У заповіті також зазначено, що присудження нагород жодним чином не пов'язано з належністю лауреата до тієї або іншої нації, а сума винагороди не залежить від походження того чи іншого претендента на премію.

У 1968 р. Державний банк Швеції в зв'язку зі своїм 300-річчям заснував пам'ятну премію А. Нобеля в галузі економічних наук (офіційна назва: *Премія Шведського центрального банку з економічних наук пам'яті Альфреда Нобеля*), яку присуджують за тими самими правилами, що їх встановлено у статуті Фонду Нобеля. Лауреатів цієї премії визначає Нобелівський комітет Королівської академії наук у Стокгольмі. Економіка не згадується в заповіті Альфреда Нобеля, тому «нобелівська премія з економіки» не належить до суто Нобелівських премій [21].

Для присвоєння нагороди з кожного наукового напрямку існує спеціальний **Нобелівський комітет**. Шведська королівська академія наук створила в своєму складі три комітети, по одному комітету з фізики, хімії та економіки. Каролінський інститут дав своє ім'я комітету в галузі фізіології та медицини. Шведська академія обирає також комітет з літератури. Окрім того, Норвезький парламент (стортинг) обирає комітет з премії миру. Нобелівські комітети відіграють вирішальну роль у процесі вибору лауреатів. Кожен комітет складається з п'яти членів і може звертатися за допомогою до спеціалістів інших галузей науки.

Нобелівський фонд є незалежною, неурядовою організацією, що відповідає за керування фондом, яке полягає в забезпеченні збереження фінансів і діяльності, пов'язаної з обранням лауреатів. Цей фонд враховує також загальні

інтереси інститутів, що присуджують премії, на внутрішньому і зовнішньому рівнях. До компетенції фонду входить проведення щорічно представлення лауреатів Нобелівської премії. Нобелівський фонд сам по собі не бере участі у висуненні кандидатів, у процесі розгляду кандидатур або прийнятті остаточного вибору. Ці функції виконують асамблеї, які присуджують премії незалежно одна від одної.

Встановлений порядок використання фонду Нобелівських премій, як і правила висунення, відбору і затвердження кандидатів є вкрай складними. Право висунення кандидатів належить окремим особам, а не установам, аби запобігти прилюдному обговоренню і голосуванню. Пропозиції стосовно кандидатур мають бути подані до 1 лютого року присудження нагород; до вересня члени комітетів і консультанти оцінюють кваліфікацію кандидатів. Щороку в підготовчій роботі бере участь декілька тисяч спеціалістів різних галузей. Після завершення попередньої роботи, комітет таємно затверджує звіти та рекомендації і передає їх до інстанцій, які одноосібно приймають остаточне рішення.

У галузях фізики, хімії і економічних наук (по кожній – до 25 членів) рекомендації комітетів підтверджує Шведська королівська академія наук. Рекомендації в галузі фізіології та медицини Нобелівський комітет надсилає безпосередньо Нобелівській асамблеї (рішення ухвалюють 50 членів) Каролінського інституту. У галузі літератури приймають рішення 18 членів Шведської академії наук, а щодо присудження премії миру – Норвезький Нобелівський комітет самостійно.

Добір лауреатів потребує великої роботи. Так, Шведська академія обирає їх із загальної кількості від 100 до 150 кандидатів. Випадок, коли претендент на премію одержує її з першого разу, є винятковим, багато хто з лауреатів висувались декілька разів.

У день смерті Альфреда Нобеля – **10 грудня** – король Швеції у святковій урочистій атмосфері власноруч вручає лауреатам дипломи, грошові премії та спеціальні медалі після короткої характеристики їхніх досягнень у галузі фізики, хімії, фізіології та медицини, а також літератури і економіки представниками асамблеї, які присудили нагороди. Сума премії становить 10 млн. шведських крон (близько 1 млн. доларів). Під час отримання премії кожен новий лауреат виголошує промову. Після церемонії нагородження в міській ратуші відбувається банкет, на який запрошують 1200 – 1300 осіб. У період світових воєн банкетів не влаштовували, а кошти, які б мали бути використані на ці заходи, Нобелівський фонд передавав у Фонд Міжнародного Червоного Хреста.

Водночас в Осло церемонію вручення Нобелівської премії миру проводять в університеті в присутності короля Норвегії і членів королівської родини. Лауреат одержує нагороду від голови Норвезького Нобелівського комітету.

Увесь процес висунення, присудження і навіть відзначення лауреатів Нобелівської премії продумано до деталей. Та все ж іноді спрацьовує і «людський фактор».

***Цікаво!** Вчені не могли зрозуміти, чому Нобель не призначив премію за досягнення в галузі математики. Багато хто з них погоджувалися з думкою, що в Альфреда було особисте неприязне ставлення до математика Міттаг-Леффлера. *Насправді ж Нобель вважав цю науку допоміжним інструментом для проведення досліджень в галузі хімії і фізики [22].*

На запитання, чому Нобелівські премії є унікальними і найбільш престижними, можна відповісти так: *їх було введено своєчасно, і вони визначають принципів історичні зміни в суспільстві. Робота Нобелівського комітету фактично протягом усього року орієнтує вчених, письменників і громадських діячів працювати заради розвитку суспільства, заради загальнолюдського прогресу.*

І саме Альфред Нобель, шведський дослідник і підприємець, як ніхто інший, глибоко усвідомлював планетарну роль науки, внесок видатних учених у цивілізаційний поступ. Він розумів, що інтелектуальна еліта потребує не лише пошанування, визнання колег і громадськості, але й матеріальної підтримки, забезпечення необхідних умов для подальшого наукового пошуку. І саме тому весь накопичений капітал А. Нобель заповідав перевести в цінні папери, створивши фонд, відсотки з якого щорічно розподіляти між тими вченими, які впродовж попереднього року принесли найбільшу користь людству.

Увічнення пам'яті Альфреда Нобеля [23]

- Як вже зазначалося вище, Альфред Нобель помер у Сан-Ремо 10 грудня 1896 року після інсульту у віці 63 років. Його прах було поховано у Стокгольмі на Північному кладовищі. У прощальній промові пастор сказав, що покійний був *громадянином світу*. Надалі так стали називати багатьох людей, однак уперше таке визначення було вжито саме стосовно Альфреда Нобеля.
- На честь Альфреда Нобеля синтезований у 1958 р. у Сполучених Штатах новий радіоактивний хімічний елемент з атомним номером 102, було названо *нобелієм*.
- У 1968 р. засновано *Премію Шведського центрального банку з економічних наук* пам'яті Альфреда Нобеля.
- Ім'я Альфреда Нобеля у 1970 р. Міжнародним астрономічним союзом присвоєно *кратеру* на зворотному боці Місяця.
- На честь А.Нобеля названо *астероїд (6032) Нобель*, відкритий 4 серпня 1983 р. у Кримській астрофізичній обсерваторії.
- 21 жовтня 1991 р. за ініціативою Шведського Нобелівського фонду на кошт Міжнародного фонду історії науки на Петроградській набережній у С. – Петербурзі відкрито *бронзовий монумент* Альфреду Нобелю.
- На честь А. Нобеля названо *Нобелівський фізико-технічний інститут* у Стокгольмі.
- У 2010 р. ім'я Нобеля присвоєно одному з *університетів* в Дніпропетровську (нині – Дніпро).

Перші лауреати Нобелівської премії

Прізвища перших Нобелівських лауреатів було оголошено наприкінці 1901 року. Премію з фізики отримав німецький фізик **Вільгельм Конрад Рентген** (Röntgen) (27.03.1845 – 10.02.1923) – за відкриття рентгенівських променів, а формулювання було таке: «на знак визнання вкрай важливих заслуг перед наукою, що полягає у відкритті незвичайних променів, які було названо потім на його честь». Під час презентації лауреата член Шведської королівської академії К.Т. Однер (С.Т.Odhner) сказав: «Поza сумнівом наскільки великого успіху досягне фізична хімія, коли ця незнайома раніше форма енергії буде достатньо досліджена». Далі він звернув увагу присутніх на те, що рентгенівські промені вже набули практичного використання в медицині [24, 25].

Слід зазначити, що хоча дослідження В. К. Рентгена не мають безпосереднього відношення до *біохімії* та *молекулярної біології*, вони зробили справжній прорив у рентгеноструктурному аналізі біологічних молекул різного ступеня складності. Використання рентгеноструктурного аналізу уможливило встановлення атомної і молекулярної будови багатьох протеїнів і нуклеїнових кислот.

Премію з хімії отримав нідерландський хімік **Якоб Хендрік Вант-Гофф** (Ja. Van't Hoff) (20.08.1852 – 01.03.1911) «на знак визнання великої важливості відкриття ним законів хімічної динаміки й осмотичного тиску в розчинах». Представляючи Вант-Гоффа від імені Шведської королівської академії наук, К. Т. Однер назвав ученого засновником стереохімії і одним із творців вчення про хімічну динаміку, а також наголосив, що дослідження Вант-Гоффа «зробили значний внесок у вкрай важливі досягнення фізичної хімії [26].

У галузі фізіології або медицини Нобелівською премією було відзначено німецького бактеріолога і лікаря **Еміля Адольфа фон Берінга** (E. Behring) (15.03.1854 – 11.03.1917) «за роботу із сироваткової терапії, переважно за її використання в лікуванні дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів непереможну зброю проти хвороби і смерті». В Нобелівській промові Е. Берінг офіційно визнав, що «сироваткова терапія була заснована на теорії, яку запропонували Ф. Леффлер у Німеччині та П. Ру у Франції, відповідно до якої бактерії Леффлера не самі по собі викликають дифтерію, а виробляють токсини, які здатні розвивати хворобу». Він додав, що «без цієї попередньої роботи Ф. Леффлера і П. Ру не було б сироваткової терапії дифтерії» [27].

Першим лауреатом Нобелівської премії з літератури став французький поет **Рене Сюллі-Прюдом** (R. Sully-Prudhomme), справжнє ім'я – Рене Франсуа Арман Прюдом (16.03.1839 – 07.09.1907). Премію йому було присуджено «за видатні літературні чесноти, особливо ж за високий ідеалізм, художню довершеність, а також за незвичайне поєднання душевності й таланту, про що свідчать його книги». Відзначення премією Сюллі-Прюдома стало несподіванкою для літературного світу, який вважав найголовнішим претендентом

Льва Толстого. Під час вручення премії С.Д. Вірсен, член Шведської академії, відзначив, що лауреат «вирізняється допитливим і спостережливим розумом, який переймається величиною людини. І з цієї точки зору він краще за більшість письменників уособлює те, що Альфред Нобель називав ідеалістичними тенденціями в літературі» Через хворобу на церемонії вручення премії нобеліанта не було, а диплом одержав посол Франції у Швеції [28, 29].

Першу Нобелівську премію миру було поділено між швейцарським гуманістом і засновником Міжнародного комітету Червоного Хреста **Анрі Дюнаном** (H. Dunant) (8.05.1828 – 30.10.1910) і французьким політекономом і захисником миру **Фредеріком Пассі** (F. Passy) (20. 05. 1822 – 12. 06. 1912) – засновником і першим керівником «Міжнародної ліги миру», активним учасником Міжнародного міжпарламентського союзу (1889). Презентація лауреатів не відбулася через хворобу претендентів. Премію було присуджено за внесок у мирне співробітництво народів і багаторічні миротворчі зусилля [30, 31].

Від часу нагородження перших лауреатів пройшло 116 років. Сьогодні налічується **920** Нобелівських лауреатів, серед яких з фізики – **206**, з хімії – **175**, фізіології і медицини – **214**, літератури – **115**, лауреатів премії миру – **131**, премії в галузі економічних наук (1969 – 2018) – **79**.

Альфред Нобель не заснував спеціальної премії за видатні роботи в галузі біохімії, але науковців, які отримали Нобелівську премію безпосередньо за біохімічні дослідження, більш ніж достатньо. Вони удостоєні золотої Нобелівської медалі за видатні досягнення в галузі хімії або фізіології та медицини, тобто в найближчих до біохімії «нобелівських» дисциплінах [32].

Вже друга Нобелівська премія з хімії, яку отримав німецький хімік-органік **Еміль Герман Фішер** у 1902 р., була безпосередньо пов'язана з біохімією і мала «біохімічне забарвлення», як і наступні його роботи, про що йдеться у нашій наступній статті [33].

ALFRED NOBEL AND THE NOBEL PRIZE

The great number of pages has been written about Alfred Nobel and his Prize in various languages all over the world, but in this article we elucidated only two issues: what kind of person was Alfred Nobel – this phenomenon in experimental chemistry, doctor of philosophy, academician, who had no higher education, the founder of the fund for rewarding with the prize named after him, and what kind of award is the Nobel Prize, how is it awarded and how this Prize influences the trend of science marked with this award. The answer to the question why Nobel Prizes are unique and most prestigious ones may be as follows: they were introduced timely, and they define fundamental historical changes in society. The Nobel Committee activities actually direct scientists, writers and public figures to work throughout the year for the sake of society development, for the sake of progress common to all mankind.

Keywords: *Alfred Nobel, Nobel Prize, benefit to mankind, physics, chemistry, physiology, medicine, literature prize, peace prize.*

ПОСИЛАННЯ

1. Карл Густаф Бернхард. Нобелевские премии и Нобелевские институты. Лауреаты Нобелевской премии. Энциклопедия: А – Л: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992, с. XIX – XXIV.
2. Олден Уитмен. Альфред Нобель. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А – Л: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992, с. XI – XVIII.
3. Нобель Альфред Бернхард./ В кн.: Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И. Выдающиеся химики мира. Биографический справочник./Под ред. В.И. Кузнецова. – М.: Высш. Шк. 1991, с. 321-322.
4. Alfred Nobel | Biography & Facts | Britannica.com/
<https://www.britannica.com/biography/Alfred-Nobel>
5. Alfred Nobel – His Life and Work/ https://www.nobelprize.org/alfred_nobel/biographical/.../life-..
6. Альфред Нобель – величайший изобретатель и борец за мир/ <http://www.manalfa.com/istorii-uspeha/nobel-alfred>.
7. І.С. Чекман/ Творчість рятувала від самотності/ Динаміт, премія та особисте життя Альфреда Нобеля // Вісн. НАН України, 2008, № 12. С.55-59.
8. Surprising Facts About Alfred Nobel – Biography/
<https://www.biography.com/news/alfred-nobel-biography-facts>
9. Alfred Nobel – Biography, Facts and Pictures – Famous Scientists/
<https://www.famousscientists.org/alfred-nobel/>
10. Alfred Nobel | 10 Facts on the Man Behind the Nobel Prizes/ <https://learnodo-newtonic.com/alfred-nobel-facts>
11. 15 Interesting Facts About Alfred Nobel/ <https://ohfact.com/interesting-facts-about-alfred-nobel/>
12. Literature and Philosophy/ https://www.nobelprize.org/alfred_nobel/biographical/articles/russia/
13. Personal life/ https://en.wikipedia.org/wiki/Alfred_Nobel#Personal_life.
14. Michael Evlanoff; Marjorie Fluor. Alfred Nobel, the loneliest millionaire. //W. Ritchie Press. 1969, 336 p.
15. Жінки в житті Альфреда Нобеля – MegaSite.In.UA
megasite.in.ua/22559-zhinki-v-zhitti-alfreda-nobelya-nobel-
16. Сульман Р. Завещание Альфреда Нобеля: История Нобелевских премий – М.: Мир, 1993. – 142 с.
17. How ‘merchant of death’ Alfred Nobel became a champion of peace/ <https://www.thelocal.se/20101004/29406>.
18. 5 изобретений Альфреда Нобеля, изменивших мир/ <http://vm.ru/news/2013/10/20/5-izmenivshih-mir-izobretenij-alfreda-nobelya-219011.html>
19. Nobels Testamente Pdf – Most Popular Books 2018/ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfred_Nobel_-_Testamente.jpg.
20. Что повлияло на решение Нобеля завещать своё состояние для учреждения научной премии? / http://muzey-factov.ru/out.php?url=http://ru.wikipedia.org/wiki/Нобель,_Альфред_Бернхард/

21. Какая из нобелевских премий была учреждена вопреки воле Альфреда Нобеля? / http://muzei-factov.ru/out.php?url=http://ru.wikipedia.org/wiki/Нобелевская_премия_по_экономике
22. Почему Нобелевская премия не вручается за достижения в математике? / <http://muzei-factov.ru/out.php?url=http://www.snopes.com/science/nobel.asp>
23. Нобель, Альфред / https://ru.wikipedia.org/wiki/Нобель,_Альфред
24. Рентген (Röntgen) Вильгельм. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М – Я: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992, с. 287 – 290.
25. Вильгельм Конрад Рентген. 100 великих людей / <http://www.dmitrysmor.ru/sto-velikih/snow/71>
26. Вант-Гофф (Van't Hoff), Якоб. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А – Л: Пер. англ. – М.: Прогресс, 1992, с. 239 – 241.
27. Беринг (Behring), Эмиль фон. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А – Л: Пер. с англ. – М.: Прогресс 192, с.115 – 117.
28. Сюлли-Прюдом (Sully-Prudhomme), Рене. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М – Я: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992, с. 458 – 459.
29. Шкляр Л.Є., Шпиталь А.Г. Під знаком Нобеля. Лауреати Нобелівської премії з літератури. 1901 – 2006. – К.: Грамота, 2006, – 504 с.
30. Дюнан (Dunant), Анри. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А – Л: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992, с.438 – 441.
31. Пасси (Passay), Фредерик. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М – Я: Пер. с англ. – М.: Прогресс, 1992, с. 190-192.
32. Ю.М. Левчук. Вклад Нобелевских лауреатов в биохимию и молекулярную биологию (К 170-летию со дня рождения А.Б. Нобеля). *Укр. біохім. журн.* 2003; 75 (5); 128-150.
33. T.V. Danylova, S.V. Komisarenko. Scientific investigations of the Nobel prize winner Emil Fischer as a launching pad for the development of biochemistry: a brief overview. *Ukr Biochem J.* 2018; 90(4): 135-142.

В. М. Данилова, Р. П. Виноградова, С. В. Комісаренко

ISSN 2409-4943. Ukr Biochem J. 2018; 90(4): 121-134.

НАУКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОБЕЛІВСЬКОГО ЛАУРЕАТА ЕМІЛЯ ФІШЕРА ЯК СТАРТОВИЙ МАЙДАНЧИК ДЛЯ РОЗВИТКУ БІОХІМІЇ: КОРОТКИЙ ОГЛЯД

Термін БІОХІМІЯ вперше був застосований німецьким вченим – хіміком КАРЛОМ НЕЙБЕРГОМ у 1903 р.

Біохімія може бути визначена як наука, що пов'язана з хімічною природою і хімічною поведінкою живої речовини. Біохімію можна розглядати як дисципліну, в якій біологічні явища аналізуються з точки зору хімії. Тому вона й має назву біологічна хімія, або хімічна біологія.

Сучасна біохімія і молекулярна біологія були б неможливі без відкриттів в суміжних галузях науки. У даній статті представлено короткий огляд основних етапів наукової діяльності лауреата Нобелівської премії 1902 року в галузі хімії – німецького хіміка Германа Еміля Фішера, одного з провідних хіміків всіх часів. Еміль Фішер був блискучим багатогранним вченим, який залишив свій слід в органічній хімії, фізіології, медицині, дав поштовх розвитку біохімії. Його глибоке проникнення в структуру цукрів, ферментів, білків і пуринів стало відправною точкою для подальшого розвитку біохімії і молекулярної біології. Його внесок в природничі науки був величезним; деякі хімічні реакції та концепції були названі на його честь. Цей видатний вчений був удостоєний низки нагород найвищого гатунку, включаючи й одну з перших Нобелівських премій.

Ключові слова: *Еміль Фішер, Нобелівська премія, біохімія, фенілгидразин, пурини, цукри, ферменти, білки, модель «замок – ключ», проєкція Фішера, пептидний зв'язок.*

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS OF THE NOBEL PRIZE WINNER EMIL FISCHER AS A LAUNCHING PAD FOR THE DEVELOPMENT OF BIOCHEMISTRY: A BRIEF OVERVIEW

Modern biochemistry and molecular biology would have been impossible without discoveries in related fields of science. This paper aims to outline briefly the main stages of scientific activity of a Nobel Prize winner in 1902 – German chemist Hermann Emil Fischer, one of the leading chemists of all times. Emil Fischer was a brilliant multifaceted scientist who left his mark in organic chemistry, physiology, medicine, gave impetus to the development of biochemistry. His insights into the structure of sugars, enzymes, proteins, and purines have become a launching pad for the further development of biochemistry and molecular biology. His contribution

into the natural sciences was immense; some chemical reactions and concepts were named after him. This prominent scientist was honored with a number of awards.

Keywords: *Emil Fischer, Nobel Prize, Biochemistry, phenylhydrazine, purines, sugars, enzymes, proteins, the lock-and-key model, Fischer Projection, peptide bond.*



Hermann Emil Fischer (1852-1919)

The original Nobel Prizes were established in 1895 in the fields of physics, chemistry, medicine/physiology, literature, peace. In 1968 the Swedish central bank set up The Sveriges Riksbank Prize in Economic Sciences in Memory of Alfred Nobel, which is better known as the Nobel Memorial Prize in Economic Sciences [1]. There is no the Nobel Prize in Biochemistry and Molecular Biology since these sciences are that young. *“Biochemistry is a young science, having been known under that term only since about 1900. Its origins, however, can be traced much further back; its early history is part of the early history of both physiology and chemistry”* [2]. Molecular biology as a separate field of biochemistry started forming in the 30’s of the 20th century and finally established in the 1950’s [3]. However, if Alfred Nobel was alive today, he would definitely establish the prize in biochemistry and molecular biology due to the fact that many discoveries in these fields of sciences became sensational and had a great scientific and social significance.

The recognition of pluralistic interpretation of reality in postmodern era forces scientific community to reconsider the entire scientific worldview. Contemporary perception of the world is undergoing drastic changes: it shifts towards plurality, temporality, and complexity (ГЕТЬ). Many well-established scientific theories give rise to the new multifaceted branches of knowledge and are quite often altered by them. This leads to the new explanation and understanding of reality [4].

Biochemistry is also chemistry that explores the chemical processes within and/or related to living organisms. Using chemical tools and focusing on the processes at a molecular level, biochemistry seeks to explain and solve the enigma of life. Largely rooted in biochemistry, molecular biology is concerned with molecular structures and phenomena that provide storage of hereditary information and mechanisms for its implementation. Thus, biochemistry and molecular biology may be seen as the foundation of the Life Sciences.

Modern biochemistry and molecular biology would have been impossible without discoveries in related fields of science, in particular the discoveries of the famous scientists who have won the Nobel Prizes. This paper aims to outline briefly the main stages of scientific activity of a Nobel Prize winner – German chemist Hermann Emil Fischer who is known as the “Father of Biochemistry”.

Herrmann Emil Fischer is regarded as one of the leading chemists of all times. His insights into the structure of sugars, enzymes, proteins and purines laid the foundations for modern biochemistry. The second Nobel Prize in Chemistry in 1902 was awarded to Emil Fischer “*in recognition of the extraordinary services he has rendered by his work on sugar and purine syntheses*” [5]. His work had a direct relation to biochemistry, as well as his subsequent research. The discovery of hydrazine derivatives was a brilliant solution to the problem of obtaining sugars and other compounds synthetically. Moreover, his method of synthesis of glycosides appeared to be important for plant physiology and biochemistry. In his Nobel lecture, Fischer emphasized:

“And so, progressively, the veil behind which Nature has so carefully concealed her secrets is being lifted where the carbohydrates are concerned. Nevertheless, the chemical enigma of Life will not be solved until organic chemistry has mastered another, even more difficult subject, the proteins, in the same way as it has mastered the carbohydrates. It is hence understandable that the organic and physiological chemists are increasingly turning their attention to it and I, too, have been concerned with it for a number of years” [6].

In 1902, Fischer’s exploration of protein properties have not yet given the results to be awarded with such a high reward, but later they were evaluated as excellent.

Herrmann Emil Fischer was born on October 9, 1852, at Euskirchen, in the Cologne district, Germany, in the family of successful businessman Laurenz Fischer and his wife Julie Fischer. After three years with a private tutor, Emil Fischer attended the local school. Then he spent two years at school at Wetzlar and two more at Bonn. In 1869, he passed his final examination with great distinction. Emil loved science, his bright mind wanted to pursue higher studies, but his father wished him to enter the family lumber business. Being quite an unsuccessful businessmen, in 1871 Emil Fischer went to the University of Bonn to study chemistry. He attended the lectures of Kekulé, Engelbach and Zincke, Kundt on physics, Groth on mineralogy [7].

Initially inclined to specialize in physics, he moved to the newly established University of Strasbourg in 1872, along with his cousin Otto Fischer who would

later become his research partner. Here Emil met Adolf von Baeyer, an organic chemist who studied dye molecules and later won the Nobel Prize, and finally decided to study chemistry.

Fischer worked on the phthalein dyes. In 1874 he took his PhD at Strasbourg with the thesis on fluorescence and orcin-phthalein. In the same year, he was appointed assistant instructor at Strasbourg University where he began his magnificent scientific way. He discovered phenylhydrazine and demonstrated its relationship to hydrazobenzene and to a sulphonic acid. Despite the fact that for twelve years Fisher had suffered from the toxic effects of this substance, he later called phenylhydrazine “*the first and greatest chemical affection*”. This discovery was related to many of Fischer’s explorations [6].

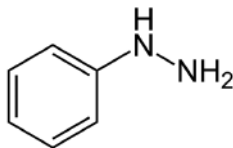
In 1875 Fischer accompanied von Baeyer to the University of Munich as an assistant. Three years later, in 1878, he was awarded the title Privatdozent and was allowed to teach university level courses. In 1879 he was appointed Associate Professor of Analytical Chemistry. During this time he was absorbed by the study of hydrazines.

In 1881 he was appointed Professor of Chemistry at the University of Erlangen and in 1885 he became Professor of Chemistry at the University of Würzburg [9].

In 1888 Emil Fischer married Agnes Gerlach, daughter of J. von Gerlach, Professor of Anatomy at Erlangen. She died seven years after their marriage in 1895. They had three sons. With the onset of World War I, all brothers were drafted into the German Army. One of them was killed, another committed suicide. The third brother, Hermann Otto Laurenz Fischer, was soon transferred as a staff officer to the chemical warfare unit and survived the war. He became a famous organic chemist and biochemist; was Professor of Biochemistry at the University of California at Berkeley [10].

In 1892 Emil Fischer was asked to succeed A. W. Hofmann in the Chair of Chemistry at the University of Berlin. Here he remained until his death in 1919 [7]. Suffering from terminal cancer and deeply depressed over the deaths of two of his three sons in World War I, he took his own life.

Emil Fischer was a brilliant multifaceted scientist who left his mark in organic chemistry, physiology, medicine, gave impetus to the development of biochemistry. His early significant discovery was the first hydrazine derivative compound – phenylhydrazine. Working in Munich with Otto Fischer, they introduced their theory of the constitution of triphenyl-methane dyes and proved it by experiment [11]. Along, Emil Fischer continued working on the hydrazines.



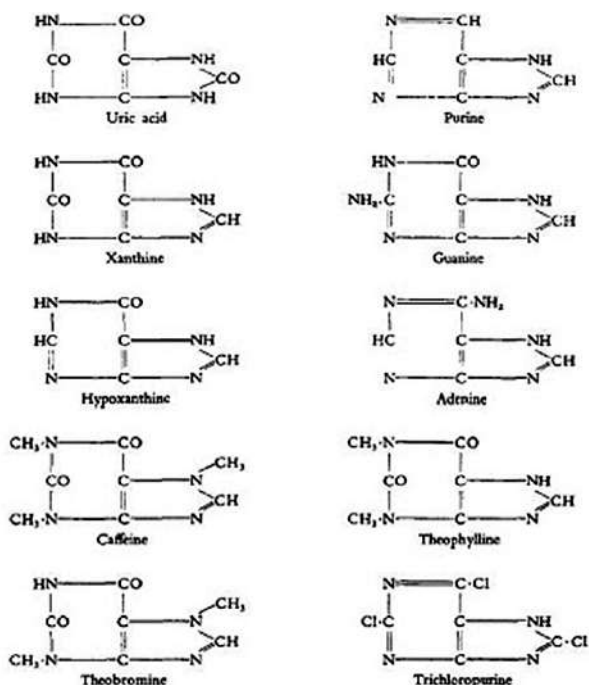
Phenylhydrazine formula

At Erlangen Fischer investigated the active principles of tea, coffee and cocoa,

isolating caffeine from tea and coffee and theobromine from cocoa. He demonstrated that caffeine and theobromine, uric acid and guanine (the components of birds and animals' excrements), adenine and xanthine (in vegetable substances) have a similar structure and can be derived from one another. He came to the conclusion that they belong to one family. The 'mother' substance he called purine in 1884 and synthesized it in 1898 [5]. Emil Fischer stated: "...the name "purines" is a generic term for a large class of nitrogenous organic compounds, some being certain animal excretions and others the active constituents of important stimulating beverages. The oldest member of the group is known by the rather unattractive name of uric acid and was discovered in this country 126 years ago simultaneously by Scheele and his famous friend Torbern Bergman as a constituent of urinary calculus and urine. To the physician it is familiar as the cause of painful afflictions, e.g. gout. It appeals to zoologists as the main excrement of snakes and as the reserve material of insects. And finally the enlightened farmer knows it to be a valuable constituent of guano..."

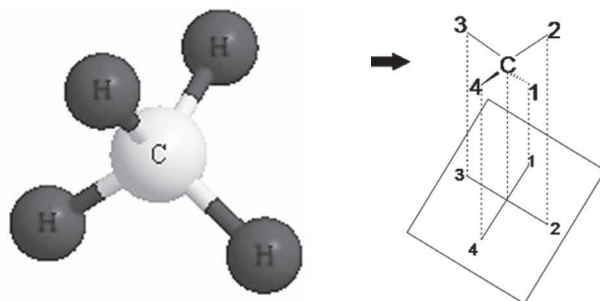
Rather closely related to uric acid in composition and external characteristics are four other substances occurring in the bodies of animals, xanthine, hypoxanthine, adenine and guanine, the first three of which were discovered in the muscular substance and the last in guano. Thanks to the progress of physiological chemistry we now know that these four substances are important constituents of the cell nucleus and therefore have great biological significance. These animal products are joined by three substances from the vegetable kingdom, caffeine, theobromine and theophylline" [5].

Reporting on his work, Fischer mentioned these purines:

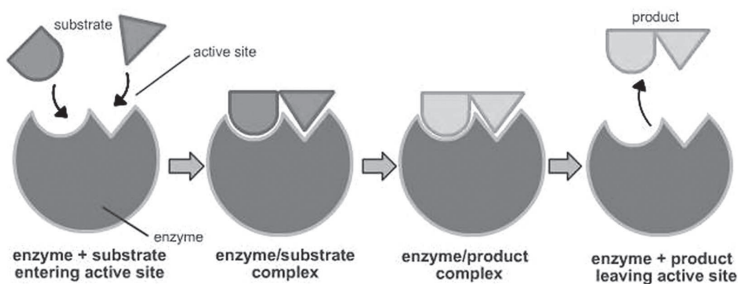


Purines are one of the most widespread classes of organic compounds present in Nature [5]. Adenine and guanine are the building blocks of DNA. The famous scientist synthesized about 130 related compounds, one of which was the first synthetic nucleotide. These studies led to the synthesis of powerful hypnotic drugs derived from barbituric acids (barbiturates) [10].

Working on purines, Fisher began his great work on sugars in 1884. Fisher started with exploring glucose trying to figure out the shape of carbon skeleton, as well as the nature, location and spatial positioning of its functional groups. Developing new reagents, methods, procedures, he was successful to interpret his experimental results [11]. Previously discovered phenylhydrazine made it possible to form the phenylhydrazones and the osazones. He established the structural relationship between glucose, fructose and mannose; the stereochemical nature and isomery of the sugars, determined the group of sugars known as hexoses. He devised the Fischer Projection method to represent the three-dimensional structures of molecules on a 2D surface instead of drawing a more detailed 3D structural representation of the molecule. By convention, horizontal lines symbolize bonds projecting from the plane of the paper toward the viewer, while vertical lines symbolize bonds projecting away from the viewer [12]. This method is used to depict all classes of optical isomers [13]:

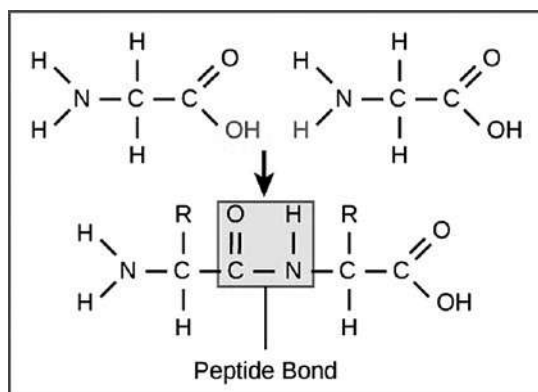


Investigating sugars, Fischer went deeper into the fermentation caused in sugar by enzymatic action. His pioneering work on organic compounds including purines and sugars led him to the Nobel Prize he won in 1902. One of the fundamental discoveries in the scope of biochemistry credited to Emil Fischer is the lock-and-key model for the reaction between enzymes and substrates. It suggests that the enzyme and the substrate possess specific geometric shapes that are complementary to each other and fit into each other.



The active site of the enzyme is like a lock and the substrate fits like a key into this lock. This theory “became a leading concept for the understanding of intermolecular interactions with proteins, and later for the rational design of drugs. With the advent of supramolecular chemistry the idea gained an enormous momentum, as chemists began to synthesize a large variety of host compounds for practically all possible target guest molecules occurring in nature or in the environment”, though this theory has some limitations and extensions [14].

Fischer’s investigations into the chemistry of proteins began 1899. Before synthesizing peptides, he turned to the amino acids as to the building blocks of them. Fischer introduced methods for separation and identification of amino acids in protein hydrolysates; discovered the new cyclic amino acids, L-Proline and L-Hydroxyproline; synthesized ornithine in 1901, serine in 1902, and the sulphurcontaining cysteine in 1908; created small chains of amino acids as precursors to protein formation [10, 11, 15]. Obtaining amino acids in an optically-active form, Fischer carried out an investigation on the proteins’ syntheses. He was able to recognize how the amino acids are linked together by what are known as peptide bond – the type of bond that would connect them together in chains. He obtained the dipeptides, tripeptides, and polypeptides. Fischer’s scientific activity led to a better understanding of the proteins and laid the foundations for the further studies.



Emil Fischer was a versatile chemist. Along with studying purines, sugars, proteins, he contributed to other areas: dyes, tanning chemicals, chemical substances in the lichens, indoles, barbiturates. In 1903 he synthesized the first barbiturate – barbituric acid that contributed to the development of affordable sedatives for insomnia and anxiety [16].

Fischer’s scientific activity on purines, sugars, proteins has become a launching pad for the further development of biochemistry and molecular biology. “Fischer published more than 600 scientific articles which have been collected in eight volumes under the following titles:

1. Triphenylmethane dyes. 2. Hydrazine and indoles. 3. Purines. 4 & 5. Carbohydrates and enzymes. 6 & 7. Amino acids, polypeptides and proteins. 8. Dye stuff.

A large number, around 330, of doctoral and postdoctoral co-workers from many countries worked with Fischer. Many of them carried forward his scientific legacy and contributed significantly to organic chemistry, biochemistry, and medicinal chemistry research in academic institutions and industry, and several of them won Nobel Prizes” [11]. Fischer’s contribution to the field of natural sciences was immense; some chemical reactions and concepts were named after him: Fischer indole synthesis; Fischer projection; Fischer oxazole synthesis; Fischer peptide synthesis; Fischer phenylhydrazine and oxazone reaction; Fischer reduction; Fischer–Speier esterification; Fischer glycosidation [17]. This prominent scientist was honored with a number of awards.

In 1890 for an outstandingly important recent discovery in chemistry Fischer received Davy Medal awarded by the Royal Society of London. In 1902 he won the Nobel Prize in Chemistry. The honors received by Fischer include the Prussian Order of Merit and the Maximilian Order for Arts & Sciences. In 1907 he was honored with the Faraday Medal of the English Chemical Society and with honorary membership in the American Chemical society [18]. In 1909 for his work on sugar and protein chemistry, he received Helmholtz Medal – an award to scholars for excellence in the areas of natural science, technology, medicine, epistemology, humanities and social sciences. In 1913 he was honored by Elliot Cresson Medal – the highest award given by the Franklin Institute until 1998. When Fischer died, the Emil Fischer Memorial Medal was instituted by the German Chemical Society. In 1968 Hermann Emil Fischer was honored again as one of the greatest scientists in human history: his biography was included in the World Who’s Who in Science [19]. The Fischer lunar crater was named in his honor and in honor of the other outstanding German organic chemist Hans Fischer who won the 1930 Nobel Prize [20].

In 2008 in order to honor active carbohydrate scientists distinguished with contributions of excellence, European Carbohydrate Organization (ECO) established the Emil Fischer Carbohydrate Award [21]. This award for 2017 has been awarded to Prof. Carlo Unverzagt of the University of Bayreuth, Germany, in recognition of his accomplishments in the chemical and enzymatic synthesis of N-glycans and glycoproteins [22].

REFERENCES

1. Vennesland, Birgit; Stotz, Elmer H. Biochemistry. In: Encyclopaedia Britannica. <https://www.britannica.com/science/biochemistry>.
2. The Philosophy and History of Molecular Biology: New Perspectives. Ed. by Sahotra Sarkar. Kluwer Academic Publishers, 1996.
3. Danylova T. Eastern Spiritual Traditions through the Lens of Modern Scientific World-view. Anthropological Measurements of Philosophical Research. 2014: 5: 95 – 102.

4. The Nobel Prize in Chemistry 1902. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 12 Jan 2018. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/index.html
5. Nobel Lectures, Chemistry 1901 – 1921. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1999.
6. Emil Fischer. Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 12 Jan 2018. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/fischer-bio.html
7. Hermann Emil Fischer. Röntgenring Science Mile. Julius-Maximilians-Universität Würzburg. <https://www.uni-wuerzburg.de/en/uniarchiv/ausstellungen/roentgenring-science-mile/nobellaureates/hermann-emil-fischer-1902/>
8. Hermann Otto Laurenz Fischer, Biochemistry: Berkeley. Calisphere. University of California. <http://texts.cdlib.org/view?docId=hb2t1nb146;NAAN=13030&doc.view=-frames&chunk.id=div00010&toc.depth=1&toc.id=&brand=calisphere>
9. Rittner D, Bailey RA. Encyclopaedia of Chemistry. Facts on File, Inc., 2005.
10. Emil Fischer. The Franklin Institute <https://www.fi.edu/laureates/emil-fischer>.
11. Nagendrappa, G. Hermann Emil Fischer: Life and Achievements. Resonance. 2011; 16(7): 606- 618.
12. Fischer Projection. Encyclopaedia Britannica. <https://www.britannica.com/topic/Fischer-projection>
13. Fisher Projection. Chemistry. LibreTexts. https://chem.libretexts.org/Core/Organic_Chemistry/Chirality/Fischer_Projections.
14. Schneider, H.-J. Limitations and Extensions of the Lock-and-Key Principle: Differences between Gas State, Solution and Solid State Structures // Int J Mol Sci. 2015; 16: 6694-6717; doi:10.3390/ijms16046694.
15. Wieland, Th., Bodanszky, M. The World of Peptides. A Brief History of Peptide Chemistry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1991.
16. Emil Fischer. NNDB. Tracking the Entire World. <http://www.nndb.com/people/703/000091430/>
17. Biography of Emil Hermann Fischer. Assignment point. <http://www.assignmentpoint.com/arts/biography/biography-of-emil-hermann-fischer.html>
18. Seymour RB, Mark HF, Pauling L, Fisher CH, Stahl GA, Sperling LH, Marvel CS, CarraherCE, Jr. Pioneers in Polymer Science. Ed. by RB Seymour. Kluwer Academic Publishers, 1989.
19. Debus, A.G. World Who's Who in Science. Chicago: Marquis – Who's Who, Inc., 1968.
20. Fischer (crater). Wikipedia. [https://en.wikipedia.org/wiki/Fischer_\(crater\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Fischer_(crater))
21. Emil Fischer Award. International Carbohydrate Organization. <http://ico.chemistry.unimelb.edu.au/emil-fischer-award/>
22. Emil Fischer Award. 19th European Carbohydrate Symposium EUROCARB, July, 2-6, 2017. <http://www.eurocarb2017.com/index.php/awards/emilfischer-award>.

T. V. Danylova, S. V. Komisarenko

ISSN 2409-4943. Ukr Biochem J. 2018; 90(4): 135-142.

**ВНЕСОК НОБЕЛІВСЬКИХ ЛАУРЕАТІВ ПОЧАТКУ ХХ ст.
В РОЗВИТОК МОЛЕКУЛЯРНОЇ ІМУНОЛОГІЇ:
Е. БЕРІНГ, І. І. МЕЧНИКОВ, П. ЕРЛІХ, Ш. РІШЕ,
Ж. БОРДЕ, К. ЛАНДШТЕЙНЕР**

Досягнення вчених – імунологів часто визнавалися найвагомішими в галузі медицини і фізіології, оскільки імунна система є дуже важливою для організму, а вивчення принципів його функціонування має фундаментальне значення для профілактики (вакцинація), діагностики і терапії багатьох захворювань. В цій статті йдеться про тих вчених початку ХХ ст., які отримали найпрестижнішу наукову нагороду – Нобелівську премію в галузі медицини і фізіології і які заклали підвалини імунології як науки. Так, в 1901 р. першу Нобелівську премію одержав Е. Берінг «за роботу із сироваткової терапії, головним чином за її використання для лікування дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів звитяжну зброю проти хвороби і смерті»; у 1908 р. І. Мечников і П. Ерліх одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології за створення клітинно-гуморальної теорії імунітету; у 1913 р. – Ш. Ріше – «на знак визнання його робіт з анафілаксії»; у 1919 р. – Ж. Борде – «за відкриття, пов'язані з імунітетом (роль комплекменту, механізми преципітації, аглютинації...»); у 1930 р. – К. Ландштейнер – «за відкриття груп крові людини». Ці роботи дали поштовх для розвитку сучасної молекулярної імунології – науки про організацію і роботу імунної системи, яка є ефективним бар'єром в розпізнаванні і відокремленні в живому організмі «чужого» від «свого».

Ключові слова: *Нобелівська премія, Е. Берінг, І. Мечников, П. Ерліх, Ш. Ріше, Ж. Борде, К. Ландштейнер, молекулярна імунологія*

Досягнення вчених-імунологів часто визнавалися найвагомішими в галузі медицини і фізіології, оскільки імунна система є дуже важливою для організму, а вивчення принципів його функціонування має фундаментальне значення для профілактики (вакцинація), діагностики і терапії багатьох захворювань. Причому існують захворювання імунної системи, зумовлені порушеннями в ній, та захворювання інших органів і тканин, які спричинені змінами в імунній системі. Практично немає захворювань, які б тим чи іншим чином, прямо або опосередковано не були б пов'язані з імунною системою [1].

З іншого боку, дослідження імунної системи та її компонентів є вкрай важливими для експериментальної біології різних рівнів (молекулярної, клітинної, органної тощо), тому що вже протягом багатьох років імунна система – її організація та функціонування, її компоненти – використовуються як унікальні моделі для вивчення структури протеїнів, організації генів, які кодують компоненти імунітету; внутрішньоклітинного та міжклітинного «сигналіngu», структури і ролі рецепторів на поверхні імунокомпетентних клітин тощо.

Саме тому молекулярна імунологія – один із найважливіших напрямів не

тільки сучасної біохімії, але й загальної біології та медицини. Вона є прямим «нащадком» традиційної науки імунології, родоначальником якої є геніальний французький вчений Луї Пастер. А початком історії імунології професіонали вважають 1796 рік, коли англійський лікар Едвард Дженнер здійснив успішну вакцинацію віспи. Відбулося це майже за 100 років до початку робіт «батька імунології» – Луї Пастера. Він став тією людиною, яка зробила справжній пролив в медицині, зокрема в імунології.

В 70-80-х роках XIX ст. Луї Пастер відкрив явище атенуації (ослаблення патогенності) збудників інфекційних захворювань і розробив загальний принцип створення специфічних засобів (вакцин) для їх профілактики. Вже в перших експериментах, проведених в 1878-1880 рр. на культурі курячої холери, Луї Пастер розробив принципи виготовлення вакцин, які в подальшому були застосовані щодо збудників сказу, краснухи, сибірської виразки тощо. Саме ці роботи і поклали початок імунології як науки. Впродовж першої половини XX ст. імунологія займалась, і досить успішно, переважно вирішенням прикладних завдань – розробленням методів діагностики та засобів профілактики і терапії інфекційних захворювань [2].

Але в той самий час в галузі імунології було зроблено і низку фундаментальних наукових відкриттів вченими, які отримали за них Нобелівські премії. Це, в першу чергу, *Е. Берінг*, *І. І. Мечников*, *П. Ерліх*, *Ш. Ріше*, *Ж. Борде* і *К. Ландштейнер*, на наукових досягненнях яких ми зупинимось в цій публікації.

Еміль Берінг

У 1901 р. першою в світі Нобелівською премією в галузі фізіології і медицини було відзначено німецького бактеріолога і лікаря **Еміля Адольфа фон Берінга** з формулюванням: «*За роботу із сироваткової терапії, головним чином, за її використання для лікування дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів непереможну зброю проти хвороби і смерті*», про що ми побіжно згадували в нашій попередній статті [3].



Еміль Адольф фон Берінг (1854–1917)

Берінг (Behring) Еміль Адольф фон народився в багатодітній родині шкільного вчителя Августа Георга і Августини (Цех) Берінг в Гансдорфі (зараз територія Польщі). Вже в гімназії в нього виявився інтерес до медицини, але родина не мала грошей для отримання ним вищої медичної освіти і тому, за наполяганням батька, він вступив на факультет теології Кенігсберзького університету.

І тут щасливий випадок змінив долю студента і майбутнього великого медика. Один із викладачів порадив Емілю вступити до Військово-медичного коледжу при Інституті Фрідріха Вільгельма в Берліні, який готував військових лікарів. Навчання було для студентів безкоштовним, але випускники мали «відпрацювати» державну стипендію в діючій армії впродовж десяти років. Після закінчення коледжу в 1880 р. Берінг отримав диплом лікаря, пройшов стажування у відомій Берлінській клініці Шаріте і був призначений на посаду асистента хірурга в кавалерійському полку в Позене (зараз – Познань, Польща). На цій посаді, окрім практичної роботи, він знаходив час для дослідження проблем використання дезінфікуючих засобів в бойових умовах для лікування інфекційних захворювань. Військове керівництво, яке було зацікавлено у попередженні епідемій, і враховуючи здібності Берінга, відрядило його в Бонн для вивчення експериментальних методів фармакології.

Після демобілізації в 1889 р. Е. Берінг працював в Інституті гігієни в Берліні, яким керував Роберт Кох (Robert Koch)*. В ньому також працював Пауль Ерліх (Paul Ehrlich). Разом вони склали блискучу наукову команду і всі троє в подальшому отримали Нобелівські премії.

*(*Кілька слів про Роберта Коха, який всіляко підтримував імунологічні дослідження Еміля Берінга і Пауля Ерліха і, тим самим, відіграв важливу роль у розвитку імунології на початку ХХ століття. Роберт Кох (11.12.1843 – 27.05.1910) – німецький мікробіолог, один із засновників сучасної бактеріології та епідеміології, який визначив збудників туберкульозу, холери та сибірки і проводив експерименти для підтвердження концепції інфекційного захворювання. У 1885–1891 рр. – професор Берлінського університету і директор Інституту гігієни, у 1891–1904 рр. – директор Інституту інфекційних хвороб у Берліні, який пізніше був названий його ім'ям. У 1905 році Кох одержав Нобелівську премію з фізіології і медицини «за його дослідження і відкриття стосовно туберкульозу») [4].*

На той час Е. Берінг вже закінчив фармакологічний Інститут в Бонні, і свої дослідження сконцентрував на вивченні правця і дифтерії. Обидві хвороби закінчувались летально, хоча хворі були інфіковані відносно невеликою кількістю бактерій. Причиною летальності була властивість цих бактерій продукувати токсини, що було встановлено раніше Фрідріхом Леффлером (Friedrich Loeffler) і П'єром Ру (Pierre Roux). Е. Берінг припустив: лікування дифтерії може бути успішним, якщо нейтралізувати токсини, які секретуються дифтерійними бактеріями. У 1890 р. в Інституті гігієни Е. Берінг продемонстрував,

що неімунізовані тварини можуть бути захищені від токсину дифтерійних бактерій ін'єкцією анти毒素у із сироватки крові імунізованих тварин. Саме цього року Е. Берінг і його колеги Шибасабуру Кітасато (Shibasaburo Kitasato) і Еріх Верніке (Erich Wernicke) опублікували роботу, в якій показали, що сироватка крові від людей, які перехворіли дифтерією/ правцем, або від тварин, яким вводили мікробні токсини, здатні інактивувати відповідний токсин. Цей феномен – анти毒素ичні властивості сироватки – і для позначення цієї субстанції в рідинній частині крові, яка з'являється в організмі контактованих із дифтерійною бактерією, і здатна інактивувати токсин, вони назвали «анти-毒素ином» (тепер анти毒素ини називають *антитілами*, тобто фактично *Е. Берінг відкрив існування антитіл*).

До початку ХХ ст. щодо дифтерії медицина була безсилою. І кожного року хвороба забирала тисячі дитячих життів. Е. Берінг і його колеги зустрілись з труднощами у виробництві дифтерійного анти毒素у в тій кількості, яка була необхідною для медичної практики. На допомогу прийшов працівник того ж Інституту **Пауль Ерліх** (майбутній Нобелівський лауреат 1908 р.), який запропонував використовувати сироватку коня для широкомасштабного виробництва дифтерійного анти毒素у. Він також розробив і метод стандартизації зразків сироватки.

У 1892 р. комерційна фірма почала фінансувати роботу Е. Берінга, і сироватку почали широко використовувати в медичній практиці. У зв'язку з цим Еміля Берінга стали називати «зцілителем дітей». Одночасно почали зростати його популярність і статки. У 1894 р. Берінг залишив Інститут гігієни і переїхав спочатку до Галле, а в наступному році – до Марбурга. В Марбурзі він заснував свій Інститут експериментальної терапії, яким керував до кінця життя. При цьому інституті в 1914 р. було засновано компанію з виробництва вакцин проти правця і проти дифтерії. Незважаючи на успішне застосування дифтерійного анти毒素у для лікування дітей, існувала серйозна проблема з його використання. Справа в тому, що анти毒素ин спричинював *пасивний імунітет* (антитіла, які знаходились у сироватці, були утворені клітинами тварин, а не самого пацієнта). Тому анти毒素ин забезпечував імунітет тільки на незначний період і мав вводиться в організм якомога скоріше після інфікування дитини. Тому Е. Берінг продовжував дослідження дифтерії майже впродовж десятиліть поки в 1913 р. не створив вакцину, що забезпечувала довготривалий активний імунітет проти цього захворювання.

За імунологічні дослідження з дифтерії і правця **Е. Берінга** та **Ш. Кітасато** в 1901 р. номінували на першу Нобелівську премію з фізіології і медицини. Але Е. Берінгу Нобелівську премію присудили, а Ш. Кітасато – ні, хоча статус премії дозволяв її розділити (в останнього наукових заслуг на той час також було багато). В нобелівській промові Е. Берінг офіційно визнав, що «сироваткова терапія була заснована на теорії, яку запропонували **Ф. Леффлер** у Німеччині та **П. Ру** у Франції, згідно з якою бактерії Леффлера не самі по собі

спричинюють дифтерію, а виробляють токсини, які здатні розвивати хворобу». Він додав, що «без цієї попередньої роботи Ф. Леффлера і П. Ру не було б сироваткової терапії дифтерії» [5].

На час одержання Нобелівської премії Е. Берінг (1901 р) перейшов від досліджень правця і дифтерії до досліджень туберкульозу (сухоти), який був одним із розповсюджених смертельних захворювань. Як й інші бактеріологи, у тому числі і Р. Кох, впродовж кількох років він намагався створити туберкульозний антитоксин, але потерпів невдачу. Однак Е. Берінг розробив рекомендації щодо зниження захворюваності туберкульозом великої рогатої худоби та дезінфекції молока, які залишаються актуальними і на сьогодні.

Отже, Е. Берінг зі своїми колегами Ш. Кітасато і Е. Верніке вперше показали, що сироватка крові імунізованих тварин має антитоксичні властивості. Це стало передумовою для розшифрування механізму набутого імунітету як прояву захисної дії антитоксинів, які утворюються протягом хвороби і які є антитілами. Він також відкрив феномен підсилення імунітету за введення роздрібнених доз токсину (феномен Берінга); розробив спосіб імунізації проти дифтерії ін'єкцією суміші токсину і антитоксину; одержав сироватки проти правця і проти дифтерії. Е. Берінг запропонував вакцинацію молоді великої рогатої худоби шляхом інтравенозного введення живих культур мікобактерій туберкульозу людського типу. У другому десятиріччі ХХ ст. Еміль Берінг зміг перемогти ще одну страшну хворобу. Йшла Перша світова війна; в ті роки не давали Нобелівських премій, але створена Е. Берінгом вакцина проти правця врятувала життя багатьох німецьких солдат, за що уряд Німеччини нагородив його Залізним хрестом – виняткова нагорода для людини, яка не брала участі в бойових діях. Сам Берінг вважав, що його участь у створенні вакцин проти дифтерії і правця є вершиною його творчої діяльності, адже це дозволило в значній мірі врятувати людство від страшних епідемічних захворювань.

Аналізуючи життєвий і творчий шлях Еміля Берінга, можна стверджувати, що Еміль Адольф фон Берінг цілком відповідав заповіту Нобеля: його роботи дійсно принесли величезну користь людству. Його найважливіші дослідження були пов'язані з епохальними роботами Луї Пастера, Роберта Коха, Пауля Ерліха та інших вчених, що спрямували подальший розвиток імунології і виникнення сучасних знань.

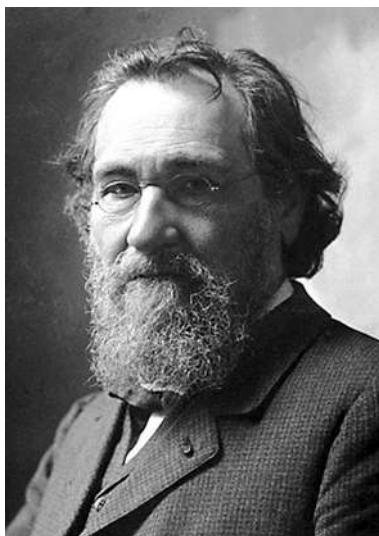
Е. Берінг був кавалером французького ордена Почесного легіону і членом таємної ради Прусії, отримав титул дворянина, а також був членом багатьох академій європейських країн, нагороджений орденами і медалями Німеччини, Румунії та Туреччини [6-9].

Помер Еміль Берінг 31 березня 1917 р. від пневмонії в Марбурзі. Нині його ім'я носить найбільша компанія в Марбурзі, яка займається виключно клінічною діагностикою, – Dade Behring, а також компанія CSL Behring. В університеті Марбурга засновано премію імені Еміля Берінга. У 1979 р. на його честь названо кратер на Луні. Наша увага до роботи в галузі бактеріології та

імунології Нобелівського лауреата Еміля Адольфа фон Берінга обумовлена не тільки тим, що проблема, яку він вирішував, до цього часу залишається актуальною, але й тим, що вона послугувала поштовхом для подальшого розвитку наукових досліджень дифтерійного токсину вже на новому рівні. Зокрема, в нашому інституті проводяться дослідження зі з'ясування молекулярних механізмів функціонування цього токсину та його рецептора HB-EGF, а також розробка нових імунобіотехнологічних продуктів.

Ілля Ілліч Мечников

У 1908 р. Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини отримали наш видатний співвітчизник Ілля Ілліч Мечников та німецький бактеріолог Пауль Ерліх із формулюванням: *«На знак визнання праць про імунітет»*. Історію життя і наукову спадщину І. І. Мечникова детально описано в роботі Ю. В. Єзепчука і Д. В. Колиби, опублікованій в *Ukrainian Biochemical Journal* [10], тому в цій статті ми зупинимося тільки на основних етапах наукової творчості І. І. Мечникова.



Ілля Ілліч Мечников (1845–1916)

Ембріолог, бактеріолог та імунолог **Ілля Ілліч Мечников** народився в селі Іванівка, що неподалік від Харкова. У Харкові у дев'ятнадцять років він за два роки закінчив університетський чотирирічний курс природничого відділення фізико-математичного факультету. Прочитавши книгу Ч. Дарвіна «Происхождение видов путем естественного отбора...», І. І. Мечников став прихильником дарвінівської теорії еволюції. Він зрозумів, що згідно з теорією Дарвіна, у більш високоорганізованих тварин мають бути в будові риси, подібні до тих, що є в низькоорганізованих, від яких вони походять. І. І. Мечников захопився

ембріологією і в наступні три роки займався дослідженням ембріології безхребетних тварин у різних частинах Європи: спочатку на острові Гельголанд у Північному морі, який належить Німеччині, потім в лабораторії Рудольфа Лейкарта в Гіссене (Німеччина) і, нарешті, в Неаполі (Італія). У 1867 р. І. І. Мечников отримав докторський ступінь в Санкт-Петербурзькому університеті, де в подальшому викладав зоологію і порівняльну анатомію протягом шести років. Пізніше його було обрано доцентом Новоросійського університету в м. Одесі – ідеальне місце для дослідження морських організмів Чорного моря.

У 1881 р. І. І. Мечников подав у відставку і переїхав до Мессіни (Італія). *«В Мессіні, пізніше напише він, відбувся переворот у моєму науковому житті. До того – зоолог, я відразу зробився патологом».* Відкриття, що змінило хід його наукового життя, було пов'язано зі спостереженнями за прозорими личинками морської зірки. Він помітив, що рухливі клітини в личинках оточують і поглинають чужорідні тіла подібно тому, як це відбувається у разі запальної реакції в людей. Якщо чужорідне тіло мале, то рухливі клітини, які він назвав *«фагоцитами»* (від грецького *phagein* – їсти), могли повністю поглинути це чужорідне тіло. Спираючись на знання про те, що лейкоцити людини і фагоцити морських зірок ембріонально гомологічні (вони походять із мезодерми), І. І. Мечников зробив висновок, що лейкоцити, подібно до фагоцитів, виконують захисну або санітарну функцію. *«Згідно з цією гіпотезою (писав пізніше І. І. Мечников) хвороба має розглядатися як боротьба між патогенними агентами – мікробами, які потрапляють ззовні, і фагоцитами самого організму. Виліковування буде означати перемогу фагоцитів, а реакція запалення буде ознакою їх дії, достатньої для запобігання атаці мікробів».*

У 1886 р. І. І. Мечников повернувся до Одеси, де організував і очолив першу в Росії Одеську бактеріологічну станцію, продовжував досліджувати дію фагоцитів у собак, кролів і мавп на мікроби, які спричинюють бешихове (рожисте) запалення і зворотний тиф.

Від 1887 р. І. І. Мечников, на пропозицію Луї Пастера, очолив нову лабораторію в Пастерівському інституті (Париж), де він працював протягом наступних 28 років, продовжуючи дослідження фагоцитів. Виконані в Парижі роботи І. І. Мечникова – це вагомий внесок у фундаментальні відкриття стосовно природи імунної реакції. Найбільший внесок І. І. Мечникова в науку мав методологічний характер: мета вченого полягала в тому, щоб вивчити *«імунітет за інфекційних захворювань... з позицій клітинної фізіології».*

Під час вручення Нобелівської премії у вітальній промові К. Мернер із Каролінського інституту зазначив, що *«після відкриттів Едварда Дженнера, Луї Пастера і Роберта Коха залишилось нез'ясованим основне питання імунології: яким чином організму вдається перемогти хвороботворні мікроби, які, атакуючи його, змогли зачепитись і почали розвиватися? Відповідаючи на це запитання І. І. Мечников поклав початок сучасним дослідженням з імунології і глибоко вплинув на весь хід її розвитку»* [11, 12].

Наукові досягнення І. І. Мечникова було визнано ще за життя не тільки Нобелівською премією: він був Кавалером вищого ордена Франції – ордена Почесного легіону, нагороджений орденами Росії, Японії, Італії, Сербії та інших країн, удостоєний звання почесного доктора Кембріджського університету, обраний іноземним членом Лондонського королівського товариства, членом Паризької медичної академії, членом Шведського медичного товариства, почесним членом Петербурзької, Віденської, Паризької, Бельгійської і інших академій наук. Серед численних нагород і відзнак Іллі Ілліча є і медаль Коплі Лондонського королівського товариства.

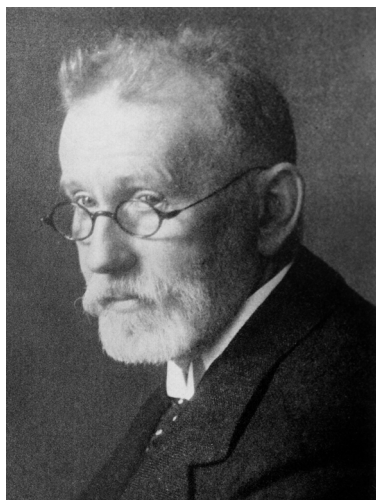
В останні роки свого життя І. І. Мечников захопився проблемами старіння і смерті. В 1903 р. він опублікував книгу «Етюди про природу людини», в якій обґрунтував необхідність вживання великої кількості кисломолочних продуктів, заквашених болгарською паличкою (молочнокислою бактерією).

І. І. Мечников помер у Парижі 15 липня 1916 р. на 72 році життя після кількох інфарктів міокарда. За час понад століття після смерті Іллі Ілліча Мечникова наука підтвердила справедливість багатьох його поглядів і суджень не тільки в галузі імунології, але й в бактеріології, зоології та порівняльній ембріології.

Сьогодні його справедливо називають батьком клітинного імунітету та передвісником теорії природного імунітету. Його роботи, присвячені дослідженню молочнокислих бактерій, стали основою цілої індустрії пробіотиків, а вчення про можливість продовження життя людини є актуальним і в наш час.

Пауль Ерліх

Другим нобеліантом за 1908 р. в галузі фізіології та медицини був видатний німецький бактеріолог, мікробіолог, фармаколог й імунолог **Пауль Ерліх (Ehlich)**.



Пауль Ерліх (1854 – 1915)

Пауль Ерліх (Ehlich) народився в м. Штрелен, Сілезія (зараз – Стшелін, Польща) в родині багатого трактирника Ісмара Ерліха і Рози Ерліх (Вейгерт). Великий вплив на Пауля в ранньому дитинстві мав дід з боку батька, який читав лекції з фізики та ботаніки в навчальних закладах. Але вирішальну роль у виборі кар'єри (професії) відіграв його двоюрідний брат Карл Вейгерт, який був бактеріологом і який одним із перших використав відкриті в 1853 р. анілінові барвники для виготовлення мікропрепаратів у мікробіології. Ці речовини давали можливість вибірково забарвлювати різні мікробні клітини.

Під керівництвом брата Пауль досліджував властивість барвників з'єднуватися з різними структурами тканин і клітин. У 1872 р. П. Ерліх вступив до університету в м. Бреслау (зараз польське місто Вроцлав), через семестр перейшов до Страсбурзького університету, а за два роки знову повернувся до Бреслау, де виконав основну частину робіт, необхідних для отримання медичного диплома. Диплом йому було вручено в 1878 р. в Лейпцизькому університеті. Цікаво, що Ерліх в своїх університетах був відомий як типовий «двієчник», такий самий, як у свій час Н'ютон, Гельмгольц, Ейнштейн і багато інших «геніїв». Мабуть вони думали однаково: навіщо витратити час на те, що не є цікавим, якщо його можна витратити на привабливіші речі. Трупи й лікування ніяк не приваблювали Ерліха, проте барвники...

У роки навчання П. Ерліх розробив нові барвники зі специфічною спорідненістю до різних клітин. Так, він створив метод, за допомогою якого можна було розрізняти окремі форми лейкоцитів. Це відкриття відіграло важливу роль у розвитку *гематології* (зокрема, за дослідження лейкозів) й імунології. Унікальне «бачення» тривимірної структури молекул, яке допомогло передбачити зв'язок барвника з відповідними тканинами, дозволило йому у 1879 році опублікувати результати своїх досліджень із забарвлювання кров'яних плівок. Тоді досліднику було лише 25 років! *П. Ерліх заклав основи гематології*: відокремив популяції білих клітин (агранулоцити – клітини без гранул, і гранулоцити – клітини, які містять у своїй цитоплазмі специфічні гранули) не тільки одні від інших, але й всередині них; завдяки йому ми знаємо, що є лімфоцити, які не містять гранул (в подальшому стало відомо, що вони діляться на В-, Т-, та НК-клітини), а гранулоцити, в свою чергу, поділяються на декілька типів, серед яких можна знайти нейтрофіли, еозинофіли та базофіли.

Після отримання медичного диплома П. Ерліх був призначений головним лікарем клініки Фрідріха фон Фреріхса Берлінської лікарні Шаріте, де продовжив гематологічні дослідження. В Берліні П. Ерліх удосконалював методи забарвлення бактерій і тканин тварин. Саме тут цей «фарбувальник-віртуоз» познайомився із вже добре відомим на той час **Робертом Кохом**, який у 1882 р. відкрив збудника туберкульозу, і запропонував йому покращений метод забарвлення його палички (який використовують і тепер), з чого почалася їх багаторічна дружба і тісне співробітництво.

Але трапилася біда: у 1888 році, під час чергового експерименту з небез-

печним збудником, Пауль заразився бацилою, і, до того ж, заразив свою сім'ю (у 1883 р. П. Ерліх одружився з Хедвігою Пінкус, донькою фабриканта-текстильника). З дружиною і двома доньками він вимушений був їхати лікуватися до Єгипту, жаркий і сухий клімат якого якнайкраще сприяв позбавленню від збудника. Там вони прожили майже два роки. Після повернення до Берліну у 1890 році П. Ерліх виявив, що за час відсутності він був звільнений з посади в клініці Шаріте. Проте, не втративши духу, він продовжив наукові пошуки в своїй лабораторії (яку, на щастя, не могли привласнити) до того часу, поки Р. Кох не запропонував йому допомогу і не забрав у свій Інститут інфекційних захворювань. Окрім того, Ерліх також став професором Берлінського університету.

«Інфекційне» минуле тут звело його з першовідкривачем антидифтерійної сироватки – Емілем Берінгом, який був удостоєний Нобелівської премії в 1901 році (про що йшлося у статті вище). Справа в тому, що від початку в експериментах Берінга вакцинація проти дифтерії шляхом поступового наростання доз не давала надійних результатів. Ерліх порадив «підсилювати» вакцину, повторно вводячи дифтерійний токсин коням до тих пір, поки не отримували необхідну концентрацію антитоксину. Згодом він допоміг Берінгу налагодити її масове виробництво, коли у 1896 р. його було призначено директором Державного інституту розробки і контролю сироваток в Штегліці (неподалік від Берліну). В цьому Інституті П. Ерліх використав свої знання в галузі хімії для стандартизації токсинів, антитоксинів і сироваток. Розроблена ним система міжнародних одиниць цих речовин отримала широке визнання і залишається загальноприйнятою дотепер.

На той час вчений став замислюватися над теорією «бічних ланцюгів». *«Жива протоплазма має відповідати гігантській молекулі, яка взаємодіє зі звичайними хімічними молекулами таким чином, як сонце з метеоритами. Ми можемо припустити, що в живій протоплазмі ядро зі спеціальною структурою відповідає за властиві клітині специфічні функції, і до цього ядра подібно до бічних ланцюгів приєднано атоми та їх комплекси»* – писав П. Ерліх. Звідси пішли ідеї про *специфічні рецептори* в клітинах, які здатні зв'язуватися зі збудниками.

Дослідник продовжував «копати глибше» і вже в 1897 р. запропонував першу теорію. Він вважав, що ці бічні ланцюги ззовні клітинних мембран (які пізніше почали називатися *рецепторами*), здатні зв'язуватися з тими чи іншими речовинами в середовищі. Деякі з них можуть зв'язуватися з токсинами, які мікроорганізми виділяють в середовище, і цей зв'язок формується за типом «ключ – замок» (це відкриття підтвердив Лайнус Полінг у 40-ві роки ХХ ст). Зв'язуючись із токсином, клітина починає перетворюватись і вільно виділяти в міжклітинне середовище «бічні ланцюги», де вони мають зустрітися з токсином і нейтралізувати його, захищаючи від «нашествия» інші клітини і весь організм у цілому. Ерліх навіть знайому назву дав цим ланцюгам – *Antikörper*, або

антитіла. Його теорія дивно нагадувала відомий сьогодні механізм гуморального імунітету, який базується на антитілах, що виробляються В-клітинами.

У 1899 р. Інститут розробки і контролю сироватки було розширено і переведено у Франкфурт-на-Майні з назвою Інститут експериментальної серотерапії. Від 1906 р. П. Ерліх був директором цього Інституту – тепер Інститут носить ім'я Пауля Ерліха – «Paul-Ehrlich – Institut».

Працюючи саме в цьому Інституті П. Ерліх опублікував остаточні висновки з використання теорії бічних ланцюгів в імунології. Виходячи з цієї теорії, він вважав, що антитіла можуть вироблятися не тільки внаслідок прямих хімічних взаємодій між токсинами (або іншими антигенами) і клітинами. Антитіла можуть реагувати з рецепторами, які розміщені на поверхні клітин. Внаслідок цього клітини починають посилено виробляти такі самі рецептори, що взаємодіють у крові з токсинами. Таким чином, в ролі антитіл можуть виступати рецептори (або, за термінологією П. Ерліха, реактивні бічні ланцюги) клітин, з якими взаємодіють антигени.

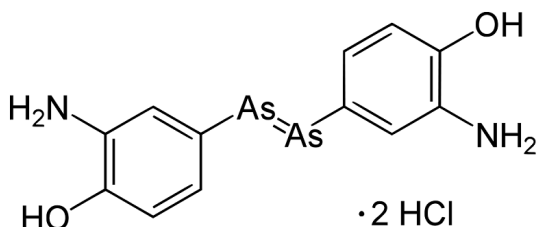
Теорія бічних ланцюгів значним чином вплинула на розвиток науки, хоча не всі вчені погодились з нею. Найважливіше досягнення П. Ерліха полягало в тому, що він вперше показав, що взаємодія між клітинами, антитілами й антигенами є хімічною реакцією. Подібне уявлення про теорію імунітету стало стимулом для подальших багаточисленних досліджень. Крім того, роботи П. Ерліха допомогли створити імунологічну термінологію.

Така своєрідна теорія імунітету, до речі, викликала сувору дискусію Ерліха з Мечниковим: емігрант із Росії вважав, що весь імунітет забезпечується фагоцитозом, проте Ерліх головне значення надавав антитілам. Насправді, як це зазвичай буває, обидва були праві. Судячи з усього, Нобелівський комітет від початку свого існування ставив одним із своїх завдань примирення непримиримих суперників. Мабуть тому в 1908 р. Паулю Ерліху* разом з Іллею Мечниковим було присуджено Нобелівську премію з фізіології та (або) медицини «за роботу з теорії імунітету». В Нобелівській лекції П. Ерліх висловив впевненість в тому, що вчені почали *«розуміти механізм дії терапевтичних речовин... Я сподіваюсь, що якщо ці напрями будуть систематично розвиватися, то незабаром нам стане легше, ніж до цього часу, розробляти раціональні шляхи синтезу ліків»*.

*(*В цілому Ерліха номінували 76 разів. Слід зазначити, що багато номінацій було й після 1908 р. в тому числі – одна номінація з хімії. За що? Можна зрозуміти з подальшої інформації).*

За два роки після присудження Нобелівської премії П. Ерліх отримав субсидії для будівництва лабораторії з розробки терапевтичних препаратів. Він поставив за мету створити похідні арсену (миш'яку), що могли бути ефективними ліками проти трипаносом – найпростіших, які спричинюють сонну хворобу й деякі інші захворювання, та блідої спірохети – збудника сифілісу. П. Ерліх і його співробітники синтезували понад 600 сполук арсену і в 1909 р.

виявили відносно ефективну і малотоксичну сполуку «606», яка потім отримала назву «сальварсан» (від лат. «сальваре» – спасати і «арсенік»). В перших клінічних дослідженнях, проведених у Магдебурзькому шпиталі, він виявив його високу ефективність проти сифілісу. *Таким чином, сальварсан став першим в історії медицини хіміотерапевтичним препаратом.*



Формула сальварсану

Про відкриття засобу від сифілісу П. Ерліх сповістив у 1910 р. і препарат почав розповсюджуватися по всьому світу. Пізніше було розшифровано механізм його дії і його похідних. Після подальших досліджень П. Ерліх розробив ефективніший і менш токсичний *неосальварсан* – препарат «914». Спірохета виявилась дуже чутливою до препаратів тривалентного арсену (арсенітам). Ці препарати стали першими ліками спрямованої дії.

Відкриття П. Ерліхом сальварсану було значно важливішим, ніж просто перемога над хворобою людства, воно стало *народженням нового напрямку в медицині – хіміотерапії*. І ніхто не може сказати на скільки років медицина ХХ ст. відстала би у своєму розвитку, якби Пауль Ерліх не запропонував використовувати хіміотерапію.

Наприкінці слід окремо зазначити, що починаючи від 1901 р. П. Ерліх значну увагу приділяв і проблемі злоякісних пухлин. У зв'язку з цим слід згадати про ще одне відкриття, яке здійснив П. Ерліх під час роботи із сальварсаном. Це відкриття поставило перед фармакологією завдання, яке не вирішено й до цього часу. Так, П. Ерліх вводив токсичні барвники в тіла лабораторних тварин і, роблячи розтин цих тіл, він виявляв забарвленими всі тканини, крім мозку. Подібна картина спостерігалася за введення барвників у кров. Але якщо вводити барвник у спинно – мозкову рідину, зробивши люмбальну пункцію, то мозок забарвлювався, а інші тканини тіла тварини – ні. Тоді стало зрозумілим, що *між кров'ю і центральною нервовою системою існує якась перепона, яку багато речовин не можуть подолати. Так був відкритий гематоенцефалічний бар'єр*, який захищає наш мозок від мікроорганізмів і токсинів і який став «головним болем» онкологів-неврологів, що намагаються лікувати рак мозку. Саме гематоенцефалічний бар'єр не дозволяє хіміотерапевтичним препаратам потрапити до пухлин у мозку. Ось чому завдання, які поставив П. Ерліх, вирішуються до цього часу.

У вільний час Пауль любив читати детективні романи Конан Дойля. Але, в цілому, він був гаряче захопленим дослідником, який довгі часи проводив в лабораторії, часто забуваючи навіть П. Ерліх був вшанований багатьма науковими відзнаками, такими як почесна премія Міжнародного медичного конгресу (1906), медаль Лібіха і звання почесного члена Німецького хімічного товариства (1911) за розробку цілої низки хімічних реакцій, що мало велике теоретичне і практичне значення, премія Камерона і звання почесного лектора Единбургського університету (1914). Він був членом 81 наукового товариства і академій різних країн, а також мав почесні звання університетів Чикаго, Геттингена, Оксфорда, Бреслау та ін. [13-15].

В останні роки життя П. Ерліх страждав від захворювання серця. 20 серпня 1915 р., відпочиваючи в Бад-Хомбурзі, він помер від апоплексичного удару.

Пауля Ерліха можна вважати одним із засновників імунології і протиінфекційної хіміотерапії. Він сформулював першу хімічну інтерпретацію імунологічних реакцій – «теорію бічних ланцюгів», згідно з якою клітини мають антигенспецифічні рецептори; він розробив методи визначення антитоксичних сироваток і вивчення реакції антиген–антитіло, описав різні форми лейкоцитів крові і показав значення кісткового мозку і лімфоїдних органів у кровотворенні; він ввів поняття гематоенцефалічного бар'єра.

Шарль Ріше

Шарль Ріше (фр. Charles Robert Richet) – французький фізіолог, піонер у багатьох галузях досліджень, таких як нейрохімія, травлення, терморегуляція у гомойотермних тварин і дихання. Лауреат Нобелівської премії з фізіології і медицини за 1913 рік «на знак визнання його робіт з анафілаксії».



Шарль Ріше (1850–1935)

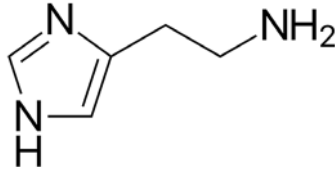
Шарль Ріше народився 26 серпня 1850 року в Парижі в сім'ї професора клінічної хірургії медичного факультету Паризького університету Альфреда і Ежен (Руар) Ріше. Після закінчення звичайної національної та середньої школи Шарль вирішив, як і його батько, присвятити себе медицині. Він вступив до Паризького університету і в 1877 році одержав медичний диплом. В тому ж році одружився з Амелією Оббрій. У них було дві доньки і два сини (один з них також став професором медицини в Паризькому університеті; пішов стопами Ріше і його онук).

У 1878 році Ш. Ріше захистив докторську дисертацію, де вперше довів наявність соляної кислоти в секреті шлунку ссавців, птахів і безхребетних. Крім того, він визначив, що під час травлення в шлунку утворюється одна з форм молочної кислоти. У цьому ж році він стає професором медичного факультету Паризького університету, де вивчає різні види м'язових скорочень. У 1883 році Шарль Ріше досліджував механізми підтримки постійної температури внутрішнього середовища гомойотермних тварин.

Пізніше, наприкінці 80-х і впродовж 90-х, він вивчає властивості крові заражених тварин. Працюючи з Ж. Ерікуром, Ріше вирішив застосувати сироваткову терапію як лікувальний засіб. Впродовж десяти років вони намагалися розробити сироваткову терапію для лікування туберкульозу. Фактично Ріше створив сироваткову терапію ще за два роки до Еміля Берінга і почав лікувати нею ... туберкульоз. Якби він вибрав дифтерію – триумф був би забезпечено. А так понад десять років – даремно...

У ці ж роки Ш. Ріше брав участь у різних дослідженнях, які не мали відношення до фізіології, зокрема він намагався побудувати аероплан, а точніше – Gyroplane (за сучасною термінологією, це був гігантський пілотований квадроптер, перший в світі вертоліт). Після кількох невдалих польотів Ріше переключився на щось інше, а його помічники у цій справі, брати Бреге, заснували в 1911 році компанію Breguet Aviation, яка успішно проіснувала 60 років, проектуючи і будуючи літаки і автомобілі. А що ж Ріше?

У 1901 році він отримав можливість вдосконалити свої знання в галузі токсикології, беручи участь у науковій експедиції по Середземному морю з принцом Монако Альбером і досліджуючи отруйні щупальця фізалії – португальського кораблика. Після повернення до Франції він проводить порівняльні дослідження отрути морської анемони і відкриває явище анафілаксії – алергічну реакцію на сторонні протеїни. Явище було досить несподіваним, проте воно дозволило пояснити, чому, наприклад, винайдена Берінгом сироватка на деяких хворих дифтерією діяла як смертельна отрута. Підсумки цих своїх робіт Шарль Ріше виклав у монографії «Анафілаксія», яка вийшла в світ у 1911 році і в якій він писав: *«за анафілаксії в крові з'являється речовина, яка сама по собі є нейтральною, але при змішуванні з антигеном виділяє сильну отруту»*. Ш. Ріше показав і те, що подібні речовини є протеїнами і навіть розробив методику діагностичних тестів на гіперчутливість. Пізніше знайдеться й невеличка молекула, яка відповідає за механізм анафілаксії – *гістамін*.



Молекула гістаміну

Два роки потому прийшла й найвища нагорода – Нобелівська премія з фізіології і медицини «*на знак визнання його робіт з анафілаксії*», в боротьбі за яку в 1913 році Шарль Ріше обійшов Чарльза Шеррінгтона й Августа фон Вассермана, які так ніколи й не одержали Нобелівської премії, а також Генріха Квінке, який описав один із симптомів анафілаксії. У нобелівській лекції Ш. Ріше зазначив, що якщо анафілаксія є «*нещасним випадком для окремого індивідуума, вона, в той самий час, є необхідною для виду в цілому, часто за рахунок окремих особин... оскільки анафілаксія захищає вид від кровозмішання*». Тим самим підтримується індивідуальність кожного виду. Завдяки роботам Ш. Ріше лікарі не тільки зрозуміли цінність профілактики, але й дізналися про її зворотний бік.

Під час Першої світової війни Ріше вивчав ускладнення в поранених у разі застосування переливання крові. Ш. Ріше був людиною всебічно талановитою з різносторонніми інтересами: він був фізіологом, бактеріологом, патологом, психологом, статистиком, інженером, поетом, драматургом і письменником [16]. Він займався вивченням психіки. В 1923 р. в перекладі на англійську вийшла його книга «Тридцять років дослідження психіки» (“*Thirty Years of Psychological Research*”), в якій він описав свої дослідження в цій галузі. Як переконаний пацифіст Ш. Ріше написав декілька книг, в яких описано жахи війни, серед яких найвідоміша «*Мир і війна*», 1906 р.

Шарль Ріше, безумовно, ренесансна людина, навіть на фоні інших нобеліантів. На нобелівському банкеті Шарль Ріше сказав дуже важливі слова, які свідчать про романтичність і ренесансність його душі: «*Ми – мізерно маленькі і немічні істоти, ми плаваємо в океані темряви. Всюди в цьому неосяжному Всесвіті, непізнаному і жорстокому, який нас оточує і нас роздавлює, невідомість і пільма. Але раптом наука виявляє щось несподіване і відразу це бліде світло, яке загоряється, полегшує людські страждання. Майбутнє стає менш невизначеним, а теперішнє – менш болісним*» [17].

Шарль Ріше був членом Французької академії наук. В 1926 р. він став кавалером ордена Почесного легіону. Крім того, впродовж 17 років він був одним із видавців журналу фізіології і загальної патології (“*Journal de Physiologie et Pathologie Generale*”) і протягом 24 років – видавцем наукових оглядів (“*Revue Scientifique*”). Помер Шарль Ріше у Парижі 4 грудня 1935 року.

Жюль Борде

Наступну Нобелівську премію з фізіології і медицини «За відкриття, пов'язані з імунітетом» було присуджено в 1919 р. бельгійському бактеріологу й імунологу **Жюлю Борде (фр. Bordet, повне – Jules Jean-Baptiste Vincent Bordet)**, який народився в Сойгні (Бельгія) в сім'ї шкільного вчителя Шарля і Селестини Борде.



Жюль Борде (1870–1961)

Коли Жюлю було 6 років, сім'я переїхала до Брюсселя, де потім Жюль вступив до університету на медичний факультет і закінчив 7-річний курс навчання за 6 років. В університеті він вивчав механізм захисту бактерій від їх поглинання іншими клітинами, тобто від фагоцитозу. Результати його роботи були опубліковані в 1892 р. Цього ж року він одержав науковий ступінь в галузі медицини. Опублікована робота Ж. Борде зацікавила Іллю Ілліча Мечникова і він запросив Жюля працювати в його лабораторії в Інституті Пастера в Парижі (1894 р.) за стипендію, виділену урядом Бельгії.

Того ж року бактеріологи Р. Пфейффер і В. І. Ісаєв встановили, що *холерні вібріони* гинуть за введення їх в організм тварин, які мають імунітет до холери. Цей феномен вони назвали бактеріолізис. Вони також виявили, що бактеріолізис має місце за введення бактерій разом із сироваткою тварин, які мають імунітет до холери, тваринам, що такого імунітету не мають. Проте бактеріолізис не спостерігали в пробіркових тестах. Пояснюючи одержані вищезгаданими вченими результати, І. І. Мечников вважав, що для бактеріолізиса необхідні фагоцити. Проте Ж. Борде мав інший погляд. Він вважав, що «в сироватці хворих тварин за умов, якщо вона свіжа, знаходяться дві речовини: бактерицидна і превентивна. В сироватці з довгим строком зберігання або після її нагрівання до 55 °С бактерицидної речовини немає». Він підтвердив це в 1896 р.

Сучасна назва цієї бактерицидної речовини, яка раніше називалась «алексин», – *комплемент* (термін введений наприкінці 1890 р. П. Ерліхом), а прерентивної речовини, яку називали «сенсibiliзатор», – *антитіло*. Так було відкрито систему комплементу та її роль в імунній системі. Це відкриття Ж. Борде було піонерським дослідженням в імунології.

Тепер відомо, що у разі попадання в організм чужерідної речовини (антигену), яка може бути протеїном, токсином, бактерією, в організмі утворюються антитіла. Кожний антиген стимулює утворення специфічного антитіла. Внаслідок формування комплексу антигену й антитіла та взаємодії його з комплементом, протеїном плазми крові, антиген стає нетоксичним. Система комплементу – це майже 20 протеїнів, які постійно присутні в крові і запускають систему імунітету, сприяють як знищенню інфекційних агентів, так і власних інфікованих клітин шляхом або безпосереднього лізису, або стимуляції інших механізмів, в тому числі імунної відповіді. Дія комплементу на клітини опосередкована спеціальними рецепторами.

Працюючи в Інституті Пастера, Ж. Борде показав, що проблеми, які виникають під час переливання крові – *гемаглютинація* і *гемолізис* (на той час групи крові ще не було відкрито К. Ландштейнером – нобеліантом 1930 року) обумовлені тим самим механізмом, що й бактеріолізис, а саме: активністю антигенів і специфічністю їх у різних людей. За його уявленням, різні організми мають багато протеїнів (антигенів), які можна ідентифікувати, використовуючи специфічні антисироватки. Ж. Борде першим зрозумів, що *реакцію специфічності комплексів антиген–антитіло, їх взаємодію з комплементом і наступну преципітацію можна використовувати для виявлення будь-якої речовини, до якої вироблені відповідні антитіла*. Подібні імунологічні реакції лежать в основі багатьох сучасних лабораторних методів, що використовуються як діагностичні тести на захворювання.

У 1899 р. Жюль Борде одружився з Мартою Лівоз; в їх сім'ї народилися дві доньки і один син. В 1901 р. Ж. Борде покинув Париж і переїхав до Брюсселю, де зайняв посаду директора щойно відкритого Інституту бактеріології і протирабічних досліджень (з боротьби зі сказом), який в 1903 р. було перейменовано на Пастерівський інститут. На цій посаді він залишався до 1940 р. У 1907–1935 рр. Ж. Борде викладав бактеріологію і паразитологію в Брюссельському університеті.

Методи, які Ж. Борде розвивав і розробляв протягом наступного десятиліття після повернення до Брюсселя, покладено в основу імунологічних досліджень в біології та медицині.

Зокрема, Ж. Борде доказав, що комплемент зв'язується з антигеном за умов, якщо антиген знаходиться в комплексі з антитілом. Зв'язування комплементу спричинює аглютинацію еритроцитів або бактерій і її можна спостерігати візуально. Ж. Борде та його колега Октав Жангу (чоловік сестри) зрозуміли, що ця реакція – *реакція зв'язування комплементу – може бути використана*

для діагностики. Якщо антиген і антитіло відповідають один одному, то комплекс антиген – антитіло зв'язує комплемент, якщо не відповідає – комплемент залишається вільним.

У питанні про механізм реакції між антигеном і антитілом уявлення Ж. Борде відрізнялось від уявлення П. Ерліха. Так П. Ерліх вважав, що ця реакція є чисто хімічним процесом і тому має відбуватися завжди за певних співвідношень. Але Ж. Борде зауважував, що вона подібна абсорбції, за якої компоненти з'єднуються в різних співвідношеннях. Точка зору Ж. Борде превалювала протягом кількох десятиліть. Але пізніше було доказано, що *реакція між специфічним сайтом антигену* (деякі з них, як правило, розміщуються на цьому протеїні) *і будь-яким із двох сайтів зв'язування на молекулі антитіла є хімічною*.

Ж. Борде розробив також *метод специфічного зв'язування антиген–антитіло комплекменту з утворенням осаду, більш відомий як реакція Вассермана для діагностики сифілісу*. Метод було введено в практику О. Вассерманом, А. Нейссером і К. Брюком в 1906 р. Того ж року Ж. Борде і О. Жангу використали *нові методи для ізолювання бактерій, які спричинюють кашлюк*.

В цьому важливому відкритті Ж. Борде допомогли його діти. В 1900 р. захворіла на кашлюк його донька. В мокроті він знайшов грамнегативні бактерії, але не зміг їх культивувати в жодному середовищі. Тільки в 1906 р., коли захворів його син, Ж. Борде разом з О. Жангу створили особливе середовище (картопляногліцеринний кров'яний агар), на якому вдалося культивувати відкритого ним збудника кашлюка – бактерію *Bordetella pertussis*. Ці бактерії ще називають бактеріями Борде – Жангу, а рід бактерій названо на честь його першовідкривача – *Bordetella*.

Подальші дослідження бактерій кашлюка привели Ж. Борде до першого повідомлення в 1910 р. про антигенну варіабельність бактерій (ще до відкриття антибіотиків). Цей феномен має важливе медичне значення тому, що хвороботворні мікроорганізми, які здатні змінювати свою антигенну структуру, можуть бути резистентними до антитіл і вакцин.

Нобелівську премію було присуджено Жюлю Борде в 1919 р. «*за відкриття, пов'язані з імунітетом*», але вручено її було в 1920 р. Ж. Борде в той час читав лекції в США і на церемонії вручення премії не був присутнім, а премію одержав посол Бельгії в Швеції. Під час презентації лауреата Альфред Петтерсон з Каролінського інституту відзначив: «*відкриття Ж. Борде, який показав, що введення еритроцитів в організм тварин приводить до утворення специфічних антитіл... мало велике значення, особливо після того, як було показано, що ця реакція, яка є характерною для організму тварини, ... є загальним біологічним феноменом*». А. Петтерсон додав, що відкриття Ж. Борде «*було особливе для майбутнього тому, що воно прокладає шлях подальшим дослідженням в галузі імунології*».

Пізніше, досліджуючи *природну коагуляційну систему*, Ж. Борде показав важливу роль іонів кальцію і тромбіну на перших етапах тромбоутворення в крові.

Після закінчення першої світової війни Ж. Борде зайнявся дослідженням взаємодії між бактеріями і бактеріофагами. *Експерименти з дослідження спадкування бактеріальними клітинами лізогенії (здатність викликати руйнування клітин) допомогли закласти основу для успішних досліджень у молекулярній генетиці в середині ХХ ст.*

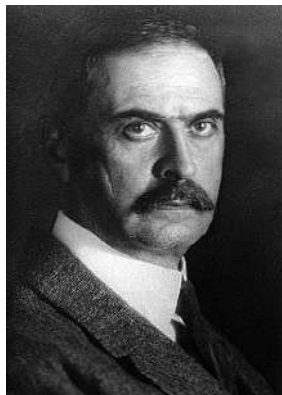
Серед численних нагород Ж. Борде слід відмітити премію м. Парижа (1911), премію Хансена, медаль Пастера Шведського медичного товариства (1913). Він був членом багатьох академій і товариств: Бельгійської королівської академії, Лондонського (Британського) королівського товариства, Единбурзького королівського товариства, Французької медичної академії, Американської національної академії наук; удостоєний почесних звань таких університетів, як Кембридж, Париж, Страсбург, Единбург тощо [18-20]. Його зображення є на бельгійській поштової марці за 1971 р.

Слід ще раз підкреслити, що *основні наукові роботи Ж. Борде присвячено імунології. Він встановив, що в основі імунних реакцій лежать фізико-хімічні процеси, показав механізми аглютинації, гемолізу, преципітації, дезінтоксикації, з'ясував роль комплементу в реакції імунітету. Разом з О. Жангу розробив реакцію зв'язування комплементу і описав збудника кашлюку. Він розробив вчення про анафілаксію (1921 р.) і теорію бактеріофагії, а також запропонував теорію зсідання крові. Наукове і практичне значення цих робіт важко переоцінити.*

Помер Жюль Борде на 91-му році життя 6 квітня 1961 р. у Брюссельському столичному регіоні, Бельгія.

Карл Ландштейнер

У 1930 р. Нобелівську премію з фізіології та медицини одержав австрійсько-американський бактеріолог та імунолог **Карл Ландштейнер** «за відкриття груп крові людини», що дало можливість розпочати нові напрями досліджень в багатьох наукових галузях, особливо в імунології, і дозволило досягти великих успіхів у практичній медицині.



Карл Ландштейнер (1868 – 1943)

Ландштейнер Карл (нім. Karl Landsteiner) народився у Відні в сім'ї видавця газет і журналіста Леопольда і Фанні (Гесс) Ландштейнерів.

Коли Карлу було шість років, його батько помер і хлопчика виховувала мати. Після закінчення гімназії в 1885 р. Карл вступив до медичної школи Віденського університету і в 1891 р. одержав медичний диплом. Тоді ж він захопився хімією, яку вивчав ще протягом п'яти років у Вюрцбурзі, Мюнхені і Цюріху. У 1896 р. К. Ландштейнер повернувся до Відня, де став працювати на кафедрі гігієни Віденського університету. Саме там він і зацікавився імунологією.

На той час імунологія тільки ставала науковою дисципліною, дякуючи роботам його геніальних попередників, про яких ми писали вище: так, у 1890 р. Е. Берінг виявив, що імунітет, який організм набуває проти захворювань після вакцинації або перенесеної хвороби, обумовлений тим, що в організмі людини починають утворюватися антитіла, які і взаємодіють із хвороботворними мікроорганізмами або їхніми токсинами і тим самим їх знешкоджують.

Через шість років Ж. Борде показав, що переливання крові одного виду тварин до іншого призводить до аглютинації та руйнування еритроцитів. Ж. Борде зрозумів, що такі ефекти спричинюють антитіла, які виробляються в тварини – реципієнта, і протеїнами або антигенами тварини – донора. У своїх перших дослідженнях з вивчення дії антитіл (1896 р.) К. Ландштейнер встановив, що лабораторні культури бактерій можуть бути аглютиновані за додавання імунної сироватки. Оскільки він хотів повністю зосередитись на дослідженні імунітету, то в 1898 р. перейшов на кафедру патологічної анатомії Віденського університету. Там К. Ландштейнер розпочав працювати під керівництвом Антона Вейхсельбаума, який в свій час виявив збудників менінгіту і пневмонії. Як асистент А. Вейхсельбаума К. Ландштейнер провів 3639 розтинів, що дозволило йому глибоко вивчити медицину і мати значний патолого-анатомічний досвід. На цій кафедрі К. Ландштейнер продовжив працювати в галузі фізіології та імунології.

У 1900 р. К. Ландштейнер опублікував статтю, в якій було розкрито суть одного з його найважливіших відкриттів: аглютинація, яка відбувається у разі змішування плазми однієї людини і еритроцитів крові іншої – це фізіологічне явище. В цьому ж році він взяв кров у себе і п'яти своїх співробітників, відокремив сироватку від еритроцитів центрифугуванням і змішав окремі зразки еритроцитів із сироваткою крові різних співробітників і своєю. За наявності або відсутності аглютинації К. Ландштейнер в спільній роботі з Л. Янським у 1901 р. *описав простий спосіб розділення крові людини на три групи: А, В і С (останню групу в подальшому стали позначати як 0). Пізніше з'явилась четверта група – АВ, яку відкрили його учні А. Штурлі та А. Декастелло.*

Для розділення крові на групи змішували еритроцити з проблемними сироватками – так званими сироватками анти-А і анти-В. К. Ландштейнер виявив, що еритроцити групи 0 не аглютинуються жодною з антисироваток;

еритроцити групи АВ аглютинуються обома сироватками; еритроцити групи А – аглютинуються сироваткою анти-А, а не аглютинуються сироваткою анти-В; еритроцити групи – В аглютинуються сироваткою анти-В, але не аглютинуються сироваткою анти-А. В сироватці групи крові 0 знаходяться групові антитіла анти-А і анти-В; в сироватці крові А знаходяться тільки антитіла анти-В; в сироватці крові В – антитіла анти-А, а в сироватці групи АВ групові антитіла відсутні. Таким чином, за формулою Ландштейнера у сироватці крові знаходяться тільки ті антитіла (ізоаглютиніни), які не аглютинують еритроцити цієї групи. *«В організмі людини антиген групи крові (аглютиноген) і антитіла до нього (аглютиніни) ніколи не існують разом (одночасно)».*

І хоча метод визначення груп крові по Ландштейнеру було впроваджено в практику тільки через декілька років, він дав можливість без ускладнень переливати кров від однієї людини до іншої. А коли в 1914 р. Річард Льюїсон виявив антикоагуляційні властивості цитрату натрію, то з'явилась можливість зберігати донорську кров в умовах її охолодження до трьох тижнів.

К. Ландштейнер зацікавився питанням, чи існує й інша різниця між кров'ю різних людей, і висловив припущення, що індивідуальні властивості крові виявляються в її антигенних особливостях. Він вважав, що за цими особливостями, як за відбитками пальців, можна відрізнити одну людину від іншої. Коли К. Ландштейнер обґрунтовував свою гіпотезу серологічної ідентифікації, він ще не знав, що групи крові спадкуються. Тільки в 1910 р. *Еміль фон Дунгерн* із співробітниками припустили, що групи крові людини передаються у спадок. В 1924 р. ця гіпотеза була перевірена математично Б. Бернштейном і після цього концепція успадкування груп крові була визнана вченими. Серологічні генетичні методи широко використовувались багато років у криміналістиці та в експертизах із встановлення батьківства, поступившись місцем в останні роки методу аналізу ДНК. Вивчаючи фізіологічні механізми холодової аглютинації еритроцитів К. Ландштейнер разом із Джуліусом Донатом розробили *спосіб діагностики пароксизмальної холодової гемоглобінурії, який отримав назву метод Доната – Ландштейнера*. На відміну від П. Ерліха, який вважав, що це явище обумовлено патологічними змінами ендотелію кровоносних судин, К. Ландштейнер доказав, що гемоглобінурія зумовлена антигеном (гемо-лізином), який після дії холоду взаємодіє з еритроцитами, а коли кров знову нагрівається, спричинює їхній гемоліз.

Працюючи головним патологоанатомом у Віденській королівській імперській клініці Вільгельміна в 1908–1919 рр. К. Ландштейнер зосередив свою увагу на вивченні поліомієліту. Оскільки він не зміг виділити із спинного мозку дітей, які загинули від поліомієліту, бактерії, то припустив, що хворобу викликає невідомий вірус.

У 1923 р. К. Ландштейнер переїхав до Сполучених Штатів Америки на роботу в Рокфеллерівський інститут медичних досліджень (зараз – Рокфеллерівський університет) і в 1929 р. отримав громадянство США.

Нобелівську премію з фізіології та медицини «за відкриття груп крові у людини» він одержав у 1930 р., майже через 30 років після опублікування результатів своїх досліджень. У 1940 р. К. Ландштейнер і його колеги О. Віннер та Ф. Левін описали ще один фактор крові людини – так званий резус, або *Rh-фактор* і тим самим було з'ясовано зв'язок між цим фактором і гемолітичною жовтяницею у новонароджених. Виявилось, що якщо в матері резус-фактор відсутній (резус-фактор негативний), то резус-позитивний плід може приводити до утворення в матері антитіл проти резус-фактора плода. Саме ці антитіла спричинюють гемоліз еритроцитів плода, гемоглобін перетворюється на білірубін, що і стає причиною жовтяниці.

О. Віннер, К. Ландштейнер, Ф. Левін і Дж. Махоні в 1946 р. були удостоєні премії Альберта Ласкера (К. Ландштейнер помертньо) в галузі клінічних медичних досліджень за відкриття і дослідження Rh-фактора.

К. Ландштейнер помер 26 червня 1943 р. від серцевого нападу під час роботи в лабораторії.

Він мав велику кількість нагород і почесних звань і був членом багатьох національних та медичних академій, а також кавалером французького ордена Почесного легіону [21-24].

Карл Ландштейнер вважається засновником імунохімії та імуногенетики. Велике значення для розвитку імунології мало проведене ним дослідження комплексних антигенів, яке показало, що специфічність антигену визначається не всією його молекулою, а детермінантною групою – певним хімічним радикалом. Тобто своїми класичними роботами із специфічності антигенних детермінант, штучних антигенів, із структури і функції гаптенів К. Ландштейнер заснував імунохімію.

Але найголовнішим, на нашу думку, є те, що ця Людина врятувала життя мільйонів людей. Саме Карл Ландштейнер відкрив чотири групи крові і це виявилось грандіозним проривом у медицині. З цього моменту стало зрозумілим, що пацієнтам не можна переливати кров будь-якої людини. Аби переливання було безпечним, потрібно використовувати тільки ту групу крові, яка є і у хворого. В зв'язку з цим в травні 2005 року, на 58-й сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я в Женеві було прийнято рішення 14 червня (день народження Карла Ландштейнера) щорічно проводити Всесвітній день донора крові (Резолюція WHA58.13).

Наприкінці слід наголосити, що Нобелівську премію – найпрестижнішу наукову нагороду – не раз отримували вчені, які працювали в галузі імунології і про яких треба ще раз згадати: так, в 1901 р. першу Нобелівську премію отримав Еміль Адольф фон Берінг «за роботу із сироваткової терапії, головним чином за її вживання для лікування дифтерії, що відкрило нові шляхи в медичній науці і дало в руки лікарів звитяжну зброю проти хвороби і смерті»; у 1908 р. П. Ерліх та І. Мечников одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології за створення клітинно-гуморальної теорії імунітету; у 1913 р. –

Ш. Ріше – «на знак визнання його робіт з анафілаксії»; у 1919 р. – Ж. Борде – «за відкриття, пов'язані з імунітетом (роль комплекменту, механізми преципітації, аглютинації...»); у 1930 р. – К. Ландштейнер – «за відкриття груп крові людини». І якщо Нобелівські лауреати в галузі фізіології та медицини, про яких йшлося в цій статті, зробили вагомий внесок в розвиток найскладнішої сучасної науки – імунології – на початку ХХ ст., то наступні покоління імунологів значно поглибили наші знання про молекулярні механізми функціонування імунної системи. Ці роботи заклали основи сучасної молекулярної імунології – науки про організацію і роботу імунної системи, яка є ефективним бар'єром в розпізнаванні і відокремленні в живому організмі «чужого» від «свого».

NOBEL LAUREATES OF THE EARLY 20TH CENTURY E. BEHRING, I. MECHNIKOV, P. EHRLICH, C. RICHEL, J. BORDET, K. LANDSTEINER AND THEIR CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF MOLECULAR IMMUNOLOGY

The discoveries of immunologists have often been recognized as the most significant in the field of medicine and physiology, since the immune system is extremely vital for the organism, and the study of the principles of its functioning is of fundamental importance to the prevention (vaccination), diagnosis and therapy of many diseases. This article refers to the scientists of the early twentieth century, who received the most prestigious scientific award – the Nobel Prize in Physiology or Medicine and who built the groundwork for the development of immunology as a science. Thus, in 1901, E. von Behring received the first Nobel Prize “for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths”; in 1908, I. Mechnikov and P. Ehrlich received the Nobel Prize in Physiology or Medicine for the creating of the cellular and humoral theory of immunity; in 1913 – C. Richet – “in recognition of his work on anaphylaxis”; in 1919 – J. Bordet – “for his discoveries relating to immunity (the role of complement, mechanisms of precipitation, agglutination...)”; in 1930 – K. Landsteiner – “for his discovery of human blood groups”. Their works spurred the development of modern molecular immunology – the science of the organization and function of the immune system, as an effective defense barrier in the living organism, which recognize and distinguish between “self” and “non-self”.

Keywords: *the Nobel Prize, E. Behring, I. Mechnikov, P. Ehrlich, C. Richet, J. Bordet, K. Lansteiner, molecular immunology.*

ПОСИЛАННЯ

1. Романюк С. І., Комісаренко С. В. Вісник Національної академії наук. 2012. № 1. С. 49- 54.
2. Комиссаренко С.В. Сто лет иммунологии – науки будущего. Укр біохім журн. 1982; 54(5): 483-496.
3. Данилова В. М., Виноградова Р. П., Комісаренко С. В. Альфред Бернард Нобель і Нобелівська премія. Ukr Biochem J. 2018; 90(4): 121-134.
4. Роберт Кох біографія коротка: dovidka.biz.ua/gobert-koh-biografiya/
5. Берінг (Behring), Еміль фон. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А–Л: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С.115-117.
6. Беринг Эмил. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. с. 62.
7. Беринг, Эмил Адольф фон: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>
8. Эмил Адольф фон Беринг: <http://www.lgroutes.com/Famous/Doctor/Behring.Html>
9. Эмил Адольф фон Беринг: <http://www.sintes.by/node/9>
10. Ezerchuk Yu., Kolybo D.V. Nobel laureate Ilya I.Metchnikoff (1845-1916). Life story and scientific heritage. Ukr Biochem J. 2016; 88 (6); 98-109.
11. Мечников, Илья. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М-Я: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 73-76.
12. Мечников Илья Ильич. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. С. 415-416.
13. Эрлих (Ehrlich), Пауль. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М-Я: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 831-833.
14. Эрлих: <http://www.historymed.Ru/encyclopedia/doctors/index.php>
15. Эрлих Пауль. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. С. 729- 730.
16. Рише Шарль-Роберт – История медицины: www.historymed.ru/encyclopedia/doctors/index.php?ELEMENT_ID=4980
17. Ренессансный человек в медицине: Шарль Рише <https://biomolecula.ru/articles/renessansnyi-chelovek-v-meditsine-sharl-roberrishe>.
18. Борде (Bordet), Жюль. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А-Л: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 157-160.
19. Нобелевские лауреаты: Жюль Борде: [http:// med-history. livejournal. com./120266.html](http://med-history.livejournal.com/120266.html)
20. Борде Жюль. Биологи: Биографический справочник. К.: Наукова думка, 1984. С. 85- 86.
21. Ландштейнер (Landsteiner) Карл. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А-Л: Пер. с англ. М.: Прогресс, 1992. С. 654-657.
22. Ландштейнер Карл. Биологи: Биографический справочник: К.: Наукова думка, 1984. С. 357- 358.
23. Карл Ландштейнер: <https://ru.Wikipedia.org/wiki/>
24. Карл Ландштейнер: <https://uk.Wikipedia.org/wiki/>

В. М. Данилова, Р. П. Виноградова, С. В. Комісаренко
ISSN 2409-4943. Ukr Biochem J. 2018; 90(6): 126-142.

ЛАУРЕАТ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ ЕРВІН ШРЕДІНГЕР: ФІЗИК, ФІЛОСОФ І ХРЕЩЕНИЙ БАТЬКО МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ ТА ГЕНЕТИКИ

Блискача книга «Що таке життя? Фізичний аспект живої клітини» відомого австрійського фізика – лауреата Нобелівської премії Ервіна Шредінгера стала вдалою спробою усунути розрив між фізикою та біологією. Філософська думка одного з основоположників квантової механіки надихнула його розглянути загадку життя крізь призму квантової фізики. Видатний фізик зосередився на термодинаміці живих організмів та природі спадковості. Шредінгер ввів поняття негативної ентропії, запропонував ідею генетичного коду і стверджував, що генетичний матеріал повинен мати неповторну молекулярну структуру. Він розглядав молекулу як тверде тіло – аперіодичний кристал, який утворює спадкову речовину. Незважаючи на те, що книга викликала різні інтерпретації, а ідеї, викладені в ній, були відкориговані пізнішими науковими розробками, саме Шредінгер проклав шлях для майбутніх дослідників генів: його книга надихнула наступне покоління вчених відшукувати секретний код життя, який був врешті-решт знайдений. Його видатний твір і досі залишається одним із найглибших вступів до предмету і викликає нові питання. Геній Шредінгера змінює наш погляд на природу та сутність життя, створюючи стартовий майданчик для нової трансдисциплінарної парадигми, яка може сприяти розробці єдиної теорії всього в дусі філософії Шредінгера.

Ключові слова: *Ервін Шредінгер, рівняння Шредінгера, парадокс kota Шредінгера, квантова теорія, негативна ентропія, шифрувальний код, аперіодичний кристал, Веданта.*

NOBEL PRIZE WINNER ERWIN SCHRÖDINGER: THE PHYSICIST, PHILOSOPHER, AND GODFATHER OF MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS

The brilliant book “What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell” authored by the prominent Nobel Prize-winning Austrian physicist Erwin Schrödinger became a successful attempt to bridge the gap between physics and biology. The philosophical thought of one of the founders of quantum mechanics inspired him to look closer at the enigma of life through the lens of quantum physics. A prominent physicist was focused on the thermodynamics of the living organisms and the nature of heredity. Schrödinger introduced the concept and notion of “negative entropy”, suggested the idea of a genetic code and argued that the genetic material had to have a non-repetitive molecular structure. He considered a molecule as a solid – aperiodic crystal that forms the hereditary substance. Despite the fact that his book provoked different interpretations and his ideas were modified by later scientific

development, it was Schrödinger who paved the way for the future research of genes: his book inspired the next generation of scientists to look for a secret life code, which was eventually found. His outstanding writing is still one of the most profound introductions into the subject and raises new questions. Schrödinger's genius reshapes our view on the nature and essence of life creating a launching pad for the new transdisciplinary paradigm, which can contribute to the development of a unified theory of everything in the spirit of Schrödinger's philosophy.

Keywords: *Erwin Schrödinger, Schrödinger equation, Schrödinger's cat paradox, quantum theory, negative entropy, code-script, aperiodic crystal, Vedanta.*



Erwin Schrödinger (1887 – 1961) [1]

Nowadays, the scientific community is increasingly aware of the need to have a comprehensive approach to the development of a new scientific paradigm of life. An exploration of living matter is actually at the mercy of life sciences, however, living organisms as a special form of matter could be understood deeper within the frame of a multidisciplinary approach to these objects [2; 3; 4]. This idea is not new. At all times, representatives of various scientific disciplines have tried to comprehend and interpret the phenomenon of life. They would like to exclaim as Flaubert's St. Anthony: "O joy! O bliss! I have beheld the birth of life! I have seen the beginning of motion" [5]. For example, the ancient Greek philosopher Aristotle in the 4th century BCE put forward the assumption that all living organisms are likely to have innate purposes and they are drawn towards them.

In the 17th century, the teleological concept gave way to the mechanistic explanation of both the world as a whole and living organisms in this world. In Newton's universe, all its parts are subject to the universal laws without any innate predisposition or goal. The world is a kind of a cloak mechanism. This mechanistic

explanation of living creatures found its completion in La Mettrie's "Man a Machine" [6]. And for many decades, scientists had lacked reliable knowledge on the transformation of inanimate matter into living matter.

One of the attempts to bridge the gap between natural sciences and life sciences resulted in 1944 in the publication of the book "What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell" authored by the prominent Nobel Prize-winning Austrian physicist Erwin Schrödinger (1887 – 1961).

Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger was born on August 12, 1887, in Vienna, Austria. He was the only child of Rudolf Schrödinger, botanist and cerecloth producer, and Georgine "Georgie" Emilia Brenda Schrödinger (née Bauer) – daughter of Alexander Bauer, Rudolf's professor of chemistry in the Technical College of Vienna [7; 8].



Georgine and Rudolf Schrödinger [9]

Erwin's father was a Catholic, and his mother was a Lutheran. Despite the fact he grew up as a Lutheran, Erwin considered himself to be an atheist while showing a great interest in Eastern religions and pantheism: "I was born into an environment, I do not know where I came or whither I go or who I am... We try to discover what we can about the spatial and temporal context in which we were born, we were located. And in this effort, we find joy, we find it extremely interesting (even if not the purpose for which we are here?)" [10].

Until 11 years old, Erwin had a private education at home. In 1898, he entered Vienna's Akademisches Gymnasium, where he was a gifted student. His interests lay in physics, math, languages, and poetry [7]. He wrote later: "I was a good student in all subjects, loved mathematics and physics, but also the strict logic of the ancient grammars, hated only memorizing incidental dates and facts. Of the German poets,

I loved especially the dramatists, but hated the pedantic dissection of their works” [11,12].

In 1906 – 1910, Erwin Schrödinger studied at the University of Vienna under F.S. Exner and F. Hasenöhr, Boltzmann’s successor, whose lectures on theoretical physics had a great impact on Schrödinger. A future Nobel Prize winner deeply studied analytical mechanics, application of partial differential equations to dynamics, eigenvalue problems, Maxwell’s equations, electromagnetic theory, optics, thermodynamics, statistical mechanics, calculus, algebra, function theory, mathematical statistics, differential equations, algebraic curves, continuous groups, projective geometry. He also conducted experimental work with K.W.F. Kohlrausch [8]. Schrödinger acquired a mastery of eigenvalue problems in the physics of continuous media, which became the foundation for his future work. In 1910, Schrödinger received his doctorate in theoretical physics at the University of Vienna. His dissertation was titled “On the conduction of electricity on the surface of insulators in moist air” [13].

Since his young age, Erwin was influenced by A. Schopenhauer and his seminal work “The World as Will and Representation” [14] and became interested in philosophy and color theory.

Enthusiasm for Schopenhauer’s philosophy was reflected in Schrödinger’s lecture delivered at Trinity College in 1956: “When an archaeologist reconstructs a city or a culture long bygone, he is interested in human life in the past, in actions, sensations, thoughts, feelings, in joy and sorrow of humans, displayed there and then. But a world existing for many millions of years without any mind being aware of it, contemplating it, is it anything at all? Has it existed? For do not let us forget: to say, as we did, that the becoming of the world is reflected in a conscious mind is but a cliché, a phrase, a metaphor that has become familiar to us. The world is given but once. Nothing is reflected. The original and the mirror-image are identical. The world extended in space and time is but our representation (*Vorstellung*). Experience does not give us the slightest clue of its being anything besides that – as Berkeley was well aware” [15, p. 135–136]. In 1911, Schrödinger became an assistant to Exner and conducted practical work for students.

During World War I, Erwin Schrödinger was drafted into military forces, where he served as an artillery officer [16]. After World War I in 1920, he married Annemarie Bertel.

The same year he became an assistant to M. Wein at the Jena University, then obtained the position of extraordinary professor in Stuttgart, an ordinary professor in Breslau, and then he settled for six years at the University of Zurich. The intellectual atmosphere in Zürich inspired Schrödinger and he became engaged in a variety of subjects in theoretical physics. Here he dealt with specific heats of solids, problems of thermodynamics, atomic spectra, and physiological studies of colors [16].

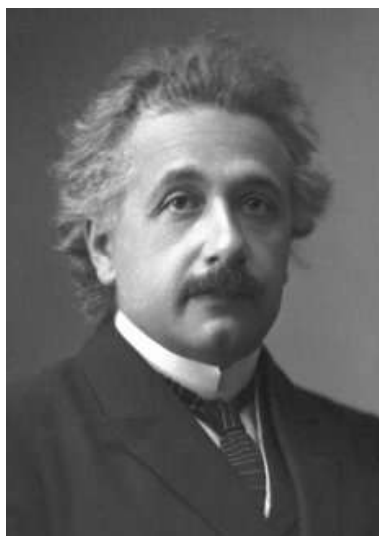
Erwin Schrödinger explored the atomic structure and later – quantum statistics. The idea on the wave nature of electrons developed by the prominent French physicist

L. de Broglie had a great impact on Schrödinger, and this became a turning point in the direction of his research. Very soon Schrödinger made his most important contribution to physics – wave equation that is now known as the Schrödinger equation. Schrödinger’s theory described the behavior of the particles of matter that have a dual nature and in some situations act like waves. Schrödinger equation is a linear partial differential equation that predicts the future behavior of a dynamic system. As a wave equation in terms of the wave function, it “predicts analytically and precisely the probability of events or outcome” [17].

M. Planck described Schrödinger’s contribution into physics as “epoch-making work”, while A. Einstein said that “the idea of ... work springs from true genius” [11].



Max Planck (1858 – 1947) [18]



Albert Einstein (1879 – 1955) [19]

Schrödinger equation became the fundamental equation of quantum mechanics and contributed to the formation of the basis for Schrödinger’s scientific research that resulted in his Nobel Prize in Physics. In 1933, the Nobel Prize in Physics was awarded jointly to Erwin Schrödinger and Paul Dirac “for the discovery of new productive forms of atomic theory” [20].

On December 10, 1933, Professor H. Pleijel, Chairman of the Nobel Committee for Physics of the Royal Swedish Academy of Sciences during the Presentation Speech stated: “Professor Schrödinger. Through a study of the wave properties of matter you have succeeded in establishing a new system of mechanics which also holds good for motion within the atoms and molecules. With the aid of this so-called wave mechanics you have found the solution to a number of problems in atomic physics. Your theory provides a simple and convenient method for the study of the properties of atoms and molecules under various external conditions and it has become a great aid to the development of physics” [21].

In 1927, Schrödinger left his position in Zurich and joined the Friedrich Wilhelm University in Berlin, where he became a colleague of A. Einstein. He was elected to the Berlin Academy of Sciences at the age of forty-two being the youngest member of it. Here he remained till 1933 when he decided he could not live in a country where Nazi's anti-Semitism became the rule of the political game. He moved to the United Kingdom becoming a Fellow of Magdalen College at the University of Oxford.

After an intense exchange of letters with Einstein in 1935, Schrödinger devised his famous thought experiment known as Schrödinger's cat: "A cat is in a box with a source of poison gas that would be triggered (or not) by the decay of one electron in one direction or another. Because of the uncertainty of the electron's behavior, there exists a moment in time when the observer is unsure whether the cat is alive or dead, and in some sense, it's both!" [7].

Schrödinger aimed to illustrate the problem of applying quantum theory to our daily life. "Schrödinger's cat" paradox gave rise to many physical, philosophical, and pseudo-scientific interpretations that in fact had little to do with Schrödinger's primary ideas to show the absurdity of the Copenhagen interpretation of quantum mechanics. Fortunately, no cat was harmed during a thought experiment.

In 1937, Schrödinger received the Max Planck Medal. He had traveled and worked in Austria, Belgium, the Pontifical Academy of Science in Rome until he got an invitation from Irish Prime Minister E. de Valera to work at the Institute for Advanced Studies in Dublin, Ireland, heading its School for Theoretical Physics. He became Director of the School for Theoretical Physics in 1940 and remained in Dublin until the mid-1950s. In 1949, Schrödinger was elected a Foreign Member of the Royal Society. In 1956, Schrödinger returned to Vienna, where he continued his career as professor emeritus at his Alma Mater [23]. The brilliant physicist Erwin Schrödinger died of tuberculosis on January 4, 1961, in his hometown of Vienna.

Erwin Schrödinger was unconventional both in his private life and in his search for knowledge and truth. He was distinguished by his extraordinary intellectual versatility. Trying to unite gravity, electromagnetism, and nuclear forces within the framework of General Relativity, Schrödinger worked on a Unified Field Theory, but being criticized by Einstein he gave up his work.

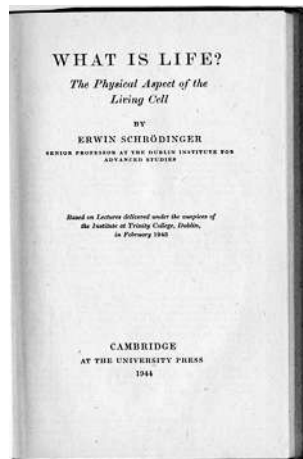
Schrödinger was deeply involved in philosophy and metaphysics. He summarized his study of the ancient Greek philosophy and science in his book "Nature and the Greeks" (1954).

His life-long interest in the Vedanta philosophy reflected in his book "My View of the World", where he developed an idea on the possibility of an individual consciousness to be just a manifestation of a unitary consciousness.

Schrödinger put it in the following way: "Looking and thinking in that manner you may suddenly come to see, in a flash, the profound rightness of the basic conviction in Vedanta: it is not possible that this unity of knowledge, feeling and choice which you call your own should have sprung into being from nothingness

at a given moment not so long ago; rather this knowledge, feeling and choice are essentially eternal and unchangeable and numerically one in all men, nay in all sensitive beings. But not in this sense – that you are a part, a piece, of an eternal, infinite being, an aspect or modification of it, as in Spinoza’s pantheism. For we should then have the same baffling question: which part, which aspect are you? What, objectively, differentiates it from the others? No, but, inconceivable as it seems to ordinary reason, you – and all other conscious beings as such – are all in all. Hence this life of yours which you are living is not merely a piece of the entire existence, but is in a certain sense the whole; only this whole is not so constituted that it can be surveyed in one single glance. This, as we know, is what the Brahmins express in that sacred, mystic formula which is yet really so simple and so clear: *Tat tvam asi*, this is you. Or, again, in such words as ‘I am in the east and in the west, I am below and above, I am this whole world’” [25, p. 24].

Schrödinger’s philosophical thought inspired him to look closer at the enigma of life through the lens of quantum physics, and eventually he ‘invaded’ the territory of life sciences that resulted in his book “What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell” [26].



This famous book was based on Schrödinger’s lectures conducted in Dublin in 1943. Physical concepts were transferred into biology that led to its progress. A prominent physicist was focused on the thermodynamics of the living organisms and the nature of heredity.

Schrödinger introduced the concept and notion of “negative entropy”, which he explained as entropy, taken with the negative sign. As far as living organisms delay the decay into thermodynamical equilibrium, or maximum entropy, i.e., death, they continually draw “from its environment negative entropy – which is something very positive... What an organism feeds upon is negative entropy. Or, to put it less paradoxically, the essential thing in metabolism is that the organism succeeds in freeing itself from all the entropy it cannot help producing while alive” [26, p. 71].

Explaining the processes that take place within a living organism in the space-time continuum, Schrödinger emphasized that functioning of an organism requires exact physical laws, the precision of which is based on a large number of interacting atoms. To be stable and capable of developing the orderly thought, an organism and all the processes within it must have “an extremely ‘many-atomic’ structure and must be safeguarded against haphazard, ‘single-atomic’ events attaining too great importance” [26, p. 19].

To a large extent, Schrödinger based his material on “Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur” by N.W. Timoféeff-Ressovsky, K.G. Zimmer and M. Delbrück [28], who concluded that genes had an unknown chemical structure and a special locus on the chromosome, and they calculated about the size of a gene [29].

Looking at the phenomenon of life from the standpoint of physics, Schrödinger focused on immature at that time field of genetics. At that moment, most biologists considered that genes were likely to be proteins. Though Schrödinger mentioned that proteins were long-chain polymers, he was not aware of the paper of O. Avery, C. Macleod and M. McCarty [30] published in 1944 while his book was in press. This paper described the experiment that isolated DNA as the material of which genes and chromosomes are made.

Schrödinger put forward the idea that it should be a complex molecule, which keeps all the genetic information in a kind of code that determines the development and functioning of a living organism [31]. He presented a determinist vision of the role of genes. Describing the four-dimensional pattern (the structure and functioning of the organism as well as its ontogenetic development from the fertilized egg cell to the stage of maturity), Schrödinger stressed that it was well known at that time that this whole pattern is determined by the structure of one cell – the fertilized egg, moreover, its nucleus, which in the resting state is seen as a network of chromatin. During mitosis and meiosis, it is seen to consist of a set of fiber-shaped or rod-like particles named chromosomes that exist in two sets, which despite the difference in shape and size are alike. One set comes from the mother, the other – from the father.

Schrödinger suggested that chromosomes contained the entire pattern of any individual’s development in a kind of code-script, and every set of chromosomes contained the full code. “In calling the structure of the chromosome fibres a code-script we mean that the all-penetrating mind, once conceived by Laplace, to which every causal connection lay immediately open, could tell from their structure whether the egg would develop, under suitable conditions, into a black cock or into a speckled hen, into a fly or a maize plant, a rhododendron, a beetle, a mouse or a woman... But the term code-script is, of course, too narrow. The chromosome structures are at the same time instrumental in bringing about the development they foreshadow. They are law-code and executive power – or, to use another simile, they are architect’s plan and builder’s craft – in one” [26, p. 21-22].

It was Schrödinger who suggested the idea of a genetic code and argued that

the genetic material had to have a non-repetitive molecular structure. Considering a molecule as a solid – a crystal, Schrödinger claimed: “We believe a gene – or perhaps the whole chromosome fibre – to be an aperiodic solid” [26, p. 61]. This aperiodic crystal forms the hereditary substance.

In the epilogue, Schrödinger philosophically interpreted his physical explanation of the biological problems. He developed the idea that the bodily space-time events together with the mind activity were statistically determined and quantum indeterminacy played no biologically relevant role, except perhaps by enhancing the purely accidental character in such events as meiosis, natural and X-ray-induced mutation, etc. Analyzing the concept of Ego/I, Schrödinger considered plurality of consciousness to be a manifestation of the different facets of One Consciousness, Universal Oneness.

Schrödinger’s book “What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell” with its metaphors that provoked different interpretations was met with both criticism and admiration [32; 33]. While a British geneticist, biometrician, psychologist J.B.S. Haldane reviewed Schrödinger’s book favorably emphasizing that every geneticist would be interested in Schrödinger’s approach, an American geneticist H.J. Muller harshly criticized Schrödinger’s limited knowledge in genetics and especially his philosophical epilogue and an American biologist G.S. Stent pointed out that Schrödinger did not conduct experiments in genetics discussing it and made no attempts to include chemistry in his discussion [34].

However, “What is Life?” contained something more important than just the attempt to bridge the gap between physics and biology. Erwin Schrödinger paved the way for the future research of genes: his book inspired the next generation of scientists to look for a secret life code, which was eventually found. The key figures in the reign of the 20th-century science – an American molecular biologist, geneticist and zoologist J.D. Watson, a British molecular biologist, biophysicist and neuroscientist F.H.C. Crick, a British physicist and molecular biologist M.H.F. Wilkins – were greatly influenced by Schrödinger’s book. F. Crick left physics and developed an interest in biology after reading “What Is Life?”. F. Watson wrote: “This book very elegantly propounded the belief that genes were the key components of living cells and that, to understand what life is, we must know how genes act” [35, p. 13]. Schrödinger’s book inspired scientists to research the gene that led to the discovery of the DNA double helix structure.

In 1962, Francis Crick, James Watson and Maurice Wilkins were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for “their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material” [37].

Schrödinger’s “code-script” insight eventually found its development in the field of cybernetics. M. Cobb put it as follows: “The first person to argue that a gene contains information was the co-founder of cybernetics, John von Neumann. In 1948, von Neumann described a gene as a “tape” that could program the organism...

A few years later in 1950, geneticist Hans Kalmus deliberately applied cybernetic thinking to the problem of heredity and suggested that a gene was a “message”... Ten years after Schrödinger’s brilliant insight, Watson and Crick’s second 1953 article on the structure of DNA provided the world with the key to the secret of life, casually employing the new concepts that had been created by cybernetics and propelling biology into the modern age with the words: “it therefore seems likely that the precise sequence of the bases is the code which carries the genetical information” [40].

Although much of what Erwin Schrödinger wrote in his book in 1944 has been modified by later development of science, his outstanding writing is still one of the most profound introductions into the subject and raises new questions. Schrödinger’s deep interest in consciousness, mind, “orderly thought” and his original physical-philosophical worldview has influenced the development of transpersonal psychology and is becoming a source of inspiration for the neuroscience of the future. Schrödinger’s genius reshapes our view on the nature and essence of life creating a launching pad for the new transdisciplinary paradigm [41; 42], which can contribute to the development of a unified theory of everything in the spirit of Schrödinger’s philosophy.

References

1. Ball P. Schrödinger’s cat among biology’s pigeons: 75 years of *What is Life?* *Nature*. 2018; 560: 548-550. doi: 10.1038/d41586-018-06034-8
2. Vynogradova R.P., Danilova V.M., Komisarenko S.V. The Nobel laureates contribution to the study of carbohydrate metabolism and its regulation. A. Harden, h. Euler-Chelpin, C.F. Cori, G.T. Cori, E. Sutherland, L.F. Leloir, H. Krebs, F. Lipmann, P. Mitchell. *Ukr Biochem J*. 2020; 92(1): 135-163. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj92.01.136>
3. Linus Pauling. X-ray crystallography and the nature of the chemical bond. Oregon State University’s Special Collection, April 1991. scar.library.oregonstate.edu/coll/pauling/bond/notes/1991/a.3.3.html
4. Danylova, T., Komisarenko, S. Born in Ukraine: Nobel Prize Winners Ilya Mechnikov, Selman Waksman, Roald Hoffmann and Georges Charpak. *Ukr Biochem J*. 2019; 91(3): 127-137. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.03.127>
5. Flaubert G. The Temptation of St. Anthony. 2016. Regime of access: <http://www.gutenberg.org/files/52225/52225-h/52225-h.htm>.
6. La Mettrie J.O. Man a Machine. CreateSpace Independent Publishing Platform, 2018. 278 p.
7. Erwin Schrödinger. Famous Scientists. The Art of Genius. Regime of access: <https://www.famousScientists.org/erwin-schrodinger->
8. Erwin Schrödinger. People. Pill. Regime of access: <https://peoplepill.com/people/erwin-schrodinger/>
9. Georgine Emilia Brenda Bauer. Regime of access: https://www.zbp.univie.ac.at/schrodinger/krafack/pers_georgie_brenda_bauer.asp

10. Ervin Schrödinger. Astronoo. Regime of access: <http://www.astronoo.com/en/biographies/erwin-schrodinger.html>
11. Erwin Rudolf Josef Alexander Schrödinger. School of Mathematics and Statistics. University of St Andrews, Scotland. Regime of access: <http://mathshistory.st-andrews.ac.uk/Biographies/Schrodinger.html>
12. Erwin Schrödinger. 1887 – 1961. Regime of access: <https://www.zbp.univie.ac.at/schrodinger/euebersicht.htm>
13. Moore W. Schrödinger. Life and Thought. Cambridge University Press, 2015. 515 p.
14. Schopenhauer A. The World as Will and Representation. Vol. 1. Cambridge University Press, 2010. 696 p.
15. Schrödinger E. Mind and Matter. In: What is Life. The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge University Press, 1967. P. 91-164.
16. Ervin Schrödinger. Biographical. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1933/schrodinger/biographical/>
17. Schrödinger equation. Regime of access: hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/quantum/schr.html
18. Max Planck. Wikipedia. Regime of access: https://en.wikipedia.org/wiki/Max_Planck
19. Albert Einstein – Biographical. Regime of access: NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Sun. 23 Feb 2020. <<https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1921/einstein/biographical/>>
20. The Nobel Prize in Physics 1933. Regime of access: NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Fri. 21 Feb 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1933/summary/>
21. Award ceremony speech. Regime of access: NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Fri. 21 Feb 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1933/ceremony-speech/>
22. Schrödinger's Cat Explained: The Most Simple Explanation Ever! Regime of access: <https://astronimate.com/article/schrodingers-cat-explained/>
23. Ervin Schrödinger. Biography. Regime of access: <https://www.biography.com/scientist/erwin-schrödinger>
24. Schrödinger E. Nature and the Greeks. Canto: Cambridge University Press, 1954. 97 p.
25. Schrödinger E. My View of the World. Cambridge University Press, 2008. 81 p. Regime of access: <https://www.docdroid.net/auOOaC6/erwin-schrodinger-my-view-of-the-world-2008-cambridge-university-press.pdf#page=24>
26. Schrödinger E. What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge University Press, 1967. 184 + viii p.
27. Schrödinger, Erwin (1887 – 1961). Regime of access: <https://hagstromerlibrary.ki.se/books/16176>
28. Timoféeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. In: Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen. Berlin: Wiedmannsche Buchhandlung. 1935: 1(13): 189 – 245.
29. Ganten D. What is Life? On Erwin Schrödinger, His Cat, and the Journal of Molecular Medicine. *Journal of Molecular Medicine*. 2007; 85: 1291-1292. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0288-9>
30. Avery O. T., Macleod C. M., McCarty M. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. Induction of Transformation by a Deoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III. *Journal of Experimental Medicine*. 1944; 79(2): 137-158.

31. Doménech F. Schrödinger, a Quantum behind the Secret of Life. Ventana al Comocimiento, *Open Mind*, 2016. Regime of access: <https://www.bbvaopenmind.com/en/science/leading-figures/schrodinger-a-quantum-behind-the-secret-of-life/>
32. Margo C.E., Harman L.E. The Remarkable Life Of Erwin Schrödinger's What is Life? *The Pharos of Alpha Omega Alpha-Honor Medical Society. Alpha Omega Alpha*. 2015: 78(4): 19-23.
33. Moberg C. Schrödinger's What is Life? – The 75th Anniversary of a Book that Inspired Biology. *Angewandte Chemie. International Edition*. 2020: 59(7): 2550-2553.
34. Dronamraju K.R. Erwin Schrödinger and the Origins of Molecular Biology. *Genetics*. 1999: 153(3): 1071-1076.
35. Watson J. The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. Touchstone, 2001. 256 p.
36. Double Helix. National Human Genome Research Institute. Regime of access: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Double-Helix>
37. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962. Regime of access: NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Sat. 22 Feb 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1962/summary/>
38. James Watson. Wikipedia. Regime of access: https://en.wikipedia.org/wiki/James_Watson
39. Francis Crick. Biography. Regime of access: <https://www.biography.com/scientist/francis-crick>
40. Cobb, M. What is life? The physicist who sparked a revolution in biology. *The Guardian*. 2013. Regime of access: <https://www.theguardian.com/science/blog/2013/feb/07/wonders-life-physicist-revolution-biology>
41. Danylova T. Eastern Spiritual Traditions through the Lens of Modern Scientific Worldview. *Anthropological Measurements of Philosophical Research*. 2014: 5: 95-102.
42. Danylova T.V. Eastern Mysticism and Timothy Leary: Human Beyond The Conventional Reality. *Anthropological Measurements of Philosophical Research*. 2017: 11: 135-142. doi 10.15802/ampr.v0i11.105498

T. V. Danylova, S. V. Komisarenko

ISSN 2409-4943. *Ukr Biochem J*. 2020; 92(3): 93-100.

СТОЯЧИ НА ПЛЕЧАХ ГІГАНТІВ: ДЖЕЙМС ВОТСОН, ФРЕНСІС КРІК, МОРІС ВІЛКІНС, РОЗАЛІНД ФРАНКЛІН І НАРОДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ

У ХХ столітті молекула ДНК стала тим особливим магнітом, який привертав увагу представників різних наук. Відомі дослідники змагалися між собою аби встановити структуру ДНК та пояснити механізми, які можуть визначати нашу спадковість, а відтак – і нашу «вроджену долю». Серед них були американський хімік і біохімік Лайнус Полінг, британський фізик і молекулярний біолог Моріс Вілкінс, британський хімік, біофізик і кристалограф Розалінд Франклін, американський генетик, молекулярний біолог і зоолог Джеймс Вотсон, британський фізик, молекулярний біолог і нейробіолог Френсіс Крік. Вони шукали наукове пояснення загадки життя, яка криється в ДНК. Точний опис подвійної спіральної структури ДНК належить Джеймсу Вотсону та Френсісу Кріку, хоча відсутні фрагменти цієї головоломки були ними «запозичені» у Розалінд Франклін, яка, на жаль, не отримала належного визнання за цю свою наукову роботу. На відміну від неї, Френсіс Крік, Джеймс Вотсон та Моріс Вілкінс були удостоєні Нобелівської премії з фізіології або медицини 1962 р. «за відкриття щодо молекулярної структури нуклеїнових кислот та їх значення для передачі інформації в живому матеріалі». Але якою б не була історія ДНК, вона свідчить про те, що всі великі наукові відкриття виникають не на порожньому місці: велика кількість людей сприяє розвитку науки, і буквально кожен дослідник стоїть на плечах «гігантів»-попередників, а сама ідея «витає в повітрі». Що ж до розшифровки структури ДНК в 1953 р., можна стверджувати, що вона стала одним з поворотних моментів в історії біології. Це фундаментальне відкриття змінило та надало нашому життю багато нових аспектів. Воно поклало початок бурхливому розвитку генетики та молекулярної біології, який триває і в наші дні, а подвійна спіраль ДНК стала символом науки про життя.

Ключові слова: ДНК, подвійна спіраль ДНК, Джеймс Вотсон, Френсіс Крік, Розалінд Франклін, Моріс Вілкінс, Нобелівська премія з фізіології або медицини 1962 року.

STANDING ON THE SHOULDERS OF GIANTS: JAMES WATSON, FRANCIS CRICK, MAURICE WILKINS, ROSALIND FRANKLIN AND THE BIRTH OF MOLECULAR BIOLOGY

In the 20th century DNA has become a magnet, attracting representatives of various sciences. Prominent researchers competed among themselves to discover the structure of DNA and to explain the mechanisms that determine our “natural fate”, i.e., our heredity. An American chemist, biochemist, chemical engineer Linus Pauling, a British physicist and molecular biologist Maurice Wilkins, a British

chemist, biophysicist, and X-ray crystallographer Rosalind Franklin, an American geneticist, molecular biologist, zoologist James Watson, a British molecular biologist, biophysicist, and neuroscientist Francis Crick were among them. They searched for the scientific explanation for the enigma of life hidden in DNA. An accurate description of DNA double-helical structure belongs to James Watson and Francis Crick. However, the missing pieces of the puzzle were elaborated by Rosalind Franklin, who didn't get enough credit for her dedicated scientific work. Unlike her, Francis Crick, James Watson, and Maurice Wilkins were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962 for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material. Whatever the DNA story is, it shows that all great scientific discoveries are not made from scratch. The immense number of people have contributed to the development of science and literally every researcher stands on the shoulders of giants, while the idea itself is in the air. The discovery of the structure of DNA became a cornerstone for the new scientific paradigm – biology acquired a molecular and biochemical basis.

Keywords: *DNA, DNA double helix, James Watson, Francis Crick, Rosalind Franklin, Maurice Wilkins, the Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962.*

Since time immemorial, humans have tried to understand whether they have free will or there is a predestined fate. Why are some born beautiful, healthy, and smart, while others have to eke out a miserable existence on the sidelines of a happy life? Who is to blame for this: sinful parents, own karma, or pure chance? Humans embrace both natural and cultural worlds being deeply rooted in each of them [1]. While in the world of culture (the world of symbols) people have freedom of choice, in the world of nature they have to obey its laws. Only by realizing the laws of nature and considering them, a person becomes free. What natural mechanisms determine our “natural fate”, i.e., our heredity? This question has long been asked by many scientists who have tried to explain the genetic patterns. Information about a living creature is encoded in the genes, and the carrier of all human or animal genes is DNA – deoxyribonucleic acid.

DNA as a molecule located in the nucleus of a living cell was discovered in the 1860s by the Swiss physician F. Miescher [2]. In 1879, a German biologist and a founder of cytogenetics W. Flemming discovered chromatin (later known as chromosomes) within the nucleus [3]. The key role played by chromosomes was revealed in the course of studies on cell division. Further analysis suggested that chromosomes contained DNA, and a German zoologist O. Hertwig recognized the role of the cell nucleus during inheritance and chromosome reduction during meiosis. In 1885, he wrote that nuclein, which was later called nucleic acid, is the substance responsible not only for fertilization, but also for the transmission of hereditary characteristics [4, p. 547]. “By 1900, it was known that the basic building blocks of DNA were phosphate, a sugar (later shown to be deoxyribose) and four heterocyclic

bases – two of which were purines [adenine (A) and guanine (G)] while the other two were pyrimidines [cytosine (C) and thymine (T)]” [5]. In 1930s, a Swedish cytologist and geneticist T. Caspersson and a Swedish biochemist E. Hammersten showed that DNA is a polymer [6].

In 1935, N.W. Timoféeff-Ressovsky, K.G. Zimmer and M. Delbrück suggested that chromosomes were large molecules and their structure could be changed by X-rays and thus it was possible to change the heritable characteristics ruled by these chromosomes [7]. O. Avery, C. Macleod, and M. McCarty – medical microbiologists at the Rockefeller Institute in New York – in their paper published in 1944 described the experiment that isolated DNA as the material of which genes and chromosomes are made. They identified DNA as the transforming principle (genes) [8].

Physicist E. Schrödinger also contributed to this discovery [9]. He suggested the idea of a genetic code and argued that the genetic material had to have a non-repetitive molecular structure. Considering a molecule as a solid – a crystal, Schrödinger claimed: “We believe a gene – or perhaps the whole chromosome fibre – to be an aperiodic solid” [10, p. 61]. This aperiodic crystal forms the hereditary substance.

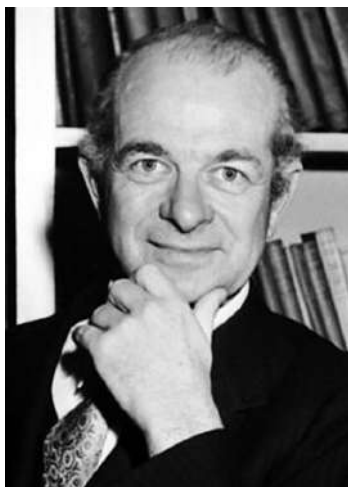
A famous Austrian-American biochemist E. Chargaff introduced two rules that eventually led to the discovery of the double helix structure of DNA. He noticed that DNA contained equal amounts of adenine and thymine and equal amounts of cytosine and guanine. This idea contributed to the understanding of the chemical pairings that make up the double helix. E. Chargaff found that amount of guanine, cytosine, thymine and adenine vary with the species, which means that DNA is the genetic material for life [11].

X-ray crystallography contributed greatly to the discovery of DNA. In 1938, an English physicist and molecular biologist W. Astbury and his research assistant E. Beighton had obtained X-ray image of DNA. It was a year before an English chemist and X-ray crystallographer R. Franklin took her incredibly famous Photo 51, which “showed a pattern of black spots arranged in the shape of a cross, formed when X-rays were diffracted by fibres of DNA” [12]. W. Astbury helped to develop the methods used by R. Franklin and M. Wilkins, as well as made early studies of the DNA molecule and paved the way for J. Watson and F. Crick’s scientific discovery. In so far as “winner takes it all”, the name of W. Astbury was undeservedly forgotten. K. Hall, the author of “The Man in the Monkeynut Coat” [13], emphasizes, “Astbury’s name is today largely unknown except to a select group of historians of science” [14].



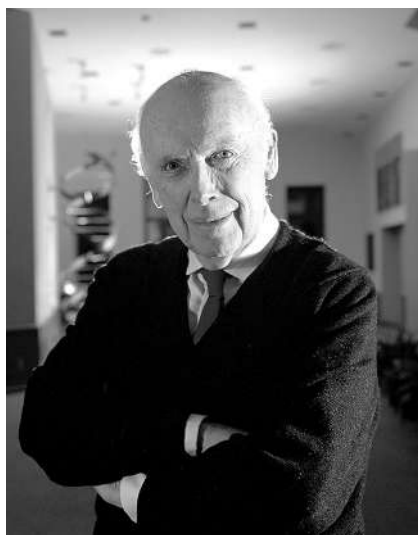
William Astbury [15]

DNA has become a magnet attracting representatives of various sciences. In the 1950s, there were three groups of researchers aimed at determining the structure of DNA. The first group at King's College, London, was led by M. Wilkins. R. Franklin joined this group later. They examined X-ray diffraction patterns of DNA fibers. Cambridge was represented by F. Crick and J. Watson. They were focused on building physical models. Caltech group was led by L. Pauling who discovered that many proteins included helical shapes [6, p. 7; 16]. Later L. Pauling was twice awarded the Nobel Prize: the first award in 1954 recognized “his research into the nature of the chemical bond and its application to the elucidation of the structure of complex substances” [17], the second award in 1962 – “for his opposition to weapons of mass destruction” [18].



Linus Pauling [19]

However, an accurate description of DNA double-helical structure belongs to his more successful competitors J. Watson and F. Crick. In fact, the contemporary story of DNA began in 1953.



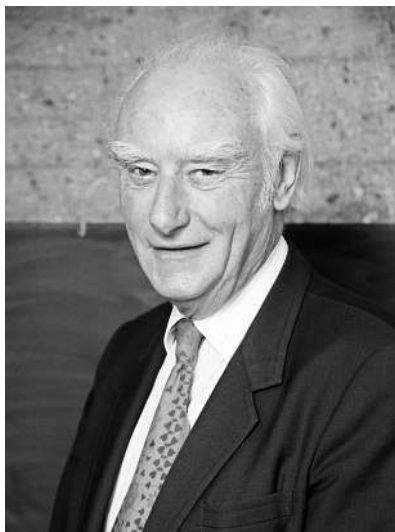
James Watson (1928) [22]

James Watson (James Dewey Watson), a prominent American geneticist, molecular biologist, zoologist, was born on April 6, 1928 in Chicago, USA. Being a bright and inquisitive child, he attended Horace Mann Grammar School and South Shore High School. At the age of 15, he earned a scholarship to the University of Chicago and enrolled the university [20]. He received his Bachelor of Science degree in zoology in 1947 and attended Indiana University. Here in 1950, he received his Ph.D. in zoology. After reading E. Schrödinger’s book “What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell”, J. Watson decided to study genetics. He was fascinated by the idea that the secret of life is hidden in genes and chromosomes. J. Watson wrote: “This book very elegantly propounded the belief that genes were the key components of living cells and that, to understand what life is, we must know how genes act” [21, p. 13].

Based on his virus research and Avery’s experiments, J. Watson came to the conclusion that gene could be understood after a detailed explanation of nucleic acid molecules. J. Watson was influenced by the work of the geneticists H. J. Muller and T. M. Sonneborn and a microbiologist S.E. Luria who won the 1969 Nobel Prize in Physiology or Medicine for his work on the Luria-Delbrück experiment, which concerned the nature of genetic mutations.

In 1950, J. Watson began his postdoctoral studies in Copenhagen as a Merck Fellow of the National Research Council. He studied bacterial viruses to investigate the structure of DNA. In 1951, he met Maurice Wilkins – a New Zealand-born

British physicist and molecular biologist – and saw for the first time a crystalline DNA's X-ray diffraction pattern. This year, S. Luria and J. Kendrew helped J. Watson move his research to the University of Cambridge's Cavendish Laboratory, where he continued his work with X-rays, learning diffraction techniques [23]. J. Watson shared his office with a Ph.D. student Francis Crick.



Francis Crick (1916 – 2004) [26]

Francis Harry Compton Crick – a distinguished British molecular biologist, biophysicist, and neuroscientist – was born on June 8, 1916, in Northampton, England. He studied at Northampton Grammar School and Mill Hill School, London.

Later he enrolled University College, London, graduating with a Bachelor Degree in 1937. He conducted research for a Ph.D. under Prof. E.N. da C. Andrade, however his scientific path was interrupted by WWII. During the war he was involved in military research working as a scientist for the British Admiralty. In 1947, he left the Admiralty to study biology, of which he knew not much at that time [24]. The next few years he spent learning biology, organic chemistry, and crystallography [25]. His early studies at Cambridge were supported by a studentship from the Medical Research Council (MRC). In 1949, F. Crick joined the MRC unit headed by M. Perutz. During this period, he worked on the X-ray crystallography of proteins. In 1954, he obtained his PhD on a thesis entitled «X-ray diffraction: polypeptides and proteins». During the academic year 1953-1954, F. Crick was on leave of absence at the Protein Structure Project of the Brooklyn Polytechnic in Brooklyn, New York. He had also lectured at Harvard as a Visiting Professor [25].

The friendship with J. Watson had a huge impact on F. Crick's career: "they shared an interest in the fundamental question of how genetic information could

be stored in molecular form, leading in 1953 to the proposal of the double-helical structure for DNA” [27].



Francis Crick and James Watson [28]

For about two years J. Watson and F. Crick worked together without success. Emulating L. Pauling, who had made an important but failed effort to describe DNA, they began building three-dimensional models using cardboard cutouts and sheet metal to represent the molecule’s chainlike structure. They were aware that DNA might have the general winding shape of a helix. But it was not clear how adenine, guanine, thymine, and cytosine were arranged around a sugar and phosphate backbone [29]. An unexpected insight came from King College group led by M. Wilkins.

Maurice Hugh Frederick Wilkins (1916 – 2004) was born in New Zealand. His family moved to England when Maurice was 6 years old. He got his education at King Edward’s School, Birmingham. He studied physics at St. John’s College, Cambridge, obtaining his degree in 1938. Enrolling Birmingham University, he investigated the luminescence of solids and earned a Ph.D. in 1940.

After WWII, M. Wilkins lectured at St. Andrews’ University, Scotland. He had spent seven years in physics research and later started exploring biophysics that moved him to King’s College, London, where he became a member of the staff of the Medical Research Council Biophysics Research Unit. He studied genetic effects of ultrasonics, orientation of purines and pyrimidines in tobacco mosaic virus and in nucleic acids, arrangement of virus particles in crystals of TMV. Later on, M. Wilkins began X-ray diffraction studies of DNA and sperm heads. Further X-ray studies established the correctness of the Watson – Crick proposal for DNA structure [30].



Maurice Wilkins (1916 – 2004) [31]

A key role in determining the structure of DNA belongs to the other member of King College group – to Rosalind Franklin. **Rosalind Elsie Franklin** (1920 – 1958) was a British chemist, biophysicist, and X-ray crystallographer. She was born in London, England. Being exceptionally intelligent, she got her education at Norland Place in West London and St. Paul’s Girls’ School. Later she entered Cambridge University to study chemistry. In 1941, R. Franklin was awarded Second Class Honors in her finals (it was accepted as a bachelor’s degree). Working as an assistant research officer at the British Coal Utilization Research Association, Rosalind studied the porosity of coal. This exploration became the basis of her Ph.D. thesis “The physical chemistry of solid organic colloids with special reference to coal” defended in 1945 [32]. In 1947-1950 she worked with J. Mering at the State Chemical Laboratory in Paris where she studied X-ray diffraction technology. This work led to her research on the structural changes caused by the formation of graphite in heated carbons. In 1951, R. Franklin joined the Biophysical Laboratory at King’s College, London. There she applied X-ray diffraction methods to the study of DNA [33].



Rosalind Franklin (1920 -1958) [34]

Though R. Franklin was not the first to obtain X-ray images of DNA, she managed to take a cardinal step in the right direction. Instead of crystals, Rosalind studied DNA fibers. She faced a very serious difficulty: the photographs were poorly reproduced and unclear. She made a machine, in which she maintained a fixed humidity, and began to change this humidity. She discovered two different forms of DNA molecule – A form (low humidity) and B form (high humidity) [35]. The latter was of the greatest importance, because living cells are characterized by high humidity. One of the “X-ray diffraction pictures of the B form of DNA, known as Photograph 51, became famous as critical evidence in identifying the structure of DNA” [32]. R. Franklin had some ideas on DNA structure, but she had not developed them.

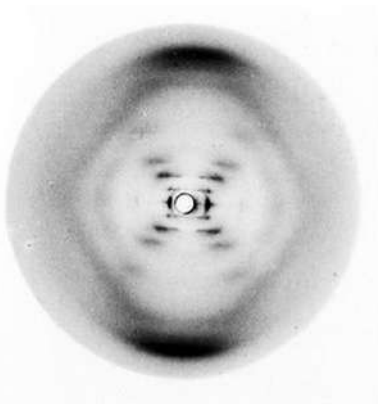


Photo 51 [36]

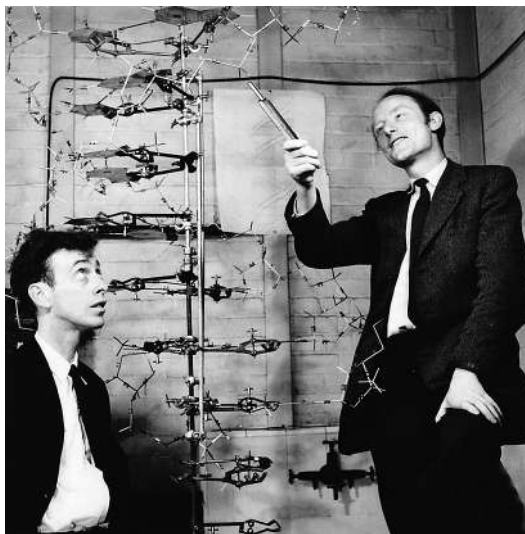
At the beginning of 1953, M. Wilkins without R. Franklin’s permission showed Photo 51 to a competing scientist J. Watson [37]. J. Watson in his book “The Double Helix” put it this way: “since the middle of the summer Rosy (*R. Franklin – authors note*) had had evidence for a new three-dimensional form of DNA. It occurred when the DNA molecules were surrounded by a large amount of water. When I asked what the pattern was like, Maurice (*M. Wilkins – authors note*) went into the adjacent room to pick up a print of the new form they called the “B” structure.

The instant I saw the picture my mouth fell open and my pulse began to race. The pattern was unbelievably simpler than those obtained previously (“A” form). Moreover, the black cross of reflections which dominated the picture could arise only from a helical structure. With the A form, the argument for a helix was never straightforward and considerable ambiguity existed as to exactly which type of helical symmetry was present. With the B form, however, mere inspection of its X-ray picture gave several of the vital helical parameters. Conceivably, after only a few minutes’ calculations, the number of chains in the molecule could be fixed” [21, p. 58].

Based largely on Watson's memoirs, the "stealing myth" emerged. However, the situation that arose in the scientific community was not so simple – a photograph itself could not shed any light on the chemical structure of the molecule, as well as on the number of strands. J. Watson and F. Crick needed precise observations from X-ray crystallography and they got this data from the Franklin's report given to M. Perutz and from him to L. Bragg, the head of Watson and Crick's laboratory. Without asking R. Franklin for permission to interpret her data, F. Crick got the material to do his calculations. "Those numbers, which included the relative distances of the repetitive elements in the DNA molecule, and the dimensions of what is called the monoclinic unit cell – which indicated that the molecule was in two matching parts, running in opposite directions – were decisive...

By chance, Franklin's data chimed completely with what Crick had been working on for months: the type of monoclinic unit cell found in DNA was also present in the horse hemoglobin he had been studying for his PhD. This meant that DNA was in two parts or chains, each matching the other. Crick's expertise explains why he quickly realized the significance of these facts, whereas it took Franklin months to get to the same point" [38].

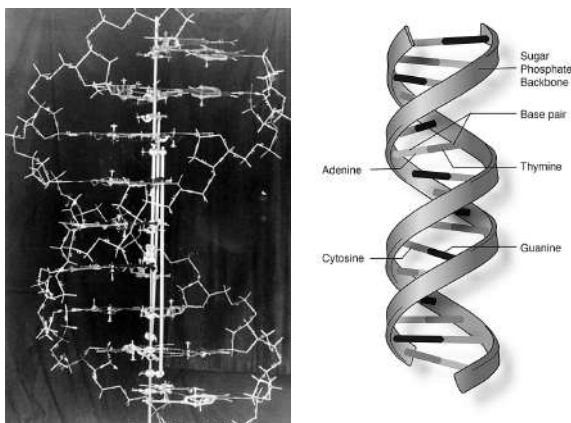
Getting the missing pieces of the puzzle, J. Watson and F. Crick began to build a model based on the parameters obtained from the Franklin's experiment.



J. Watson and F. Crick [39]

They determined that the structure of DNA was a double-helix polymer, or a spiral of two DNA strands, each containing a long chain of monomer nucleotides, wound around each other [40]. "The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in

pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-coordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6” [41, p. 737]. According to their findings, DNA replicated itself by separating into individual strands, each of which became the template for a new double helix, “the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material” [41, p. 738]. By March 1953 the mystery of life was revealed.



Watson and Crick DNA Model [42]

This discovery was probably the most outstanding discovery not only in the field of biology and medicine, but also in the history of science in general.

In April 1953, J. Watson, F. Crick, R. Franklin, and M. Wilkins published their articles in *Nature*. It was decided that the model would be published by J. Watson and F. Crick [41]. The articles of R. Franklin [43] and M. Wilkins [44] were published separately. In 1953, R. Franklin left King’s College, London, for Birkbeck College. She made important contributions to the X-ray crystallographic analysis of the structure of the tobacco mosaic virus. In 1958, she died. An inscription on her tombstone reads: “Her research and discoveries on viruses remain of lasting benefit to mankind” [45].

In 1962, **F. Crick, J. Watson, and M. Wilkins** were awarded the **Nobel Prize in Physiology or Medicine** “for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material” [46]. The Nobel Committee highly praised M. Wilkins’s contribution into investigation of deoxyribonucleic acid of various biological origins by X-ray crystallographic techniques and Watson-Crick’s DNA model, emphasizing that this discovery would provide new possibilities to conquer disease and to gain better knowledge of the interaction of heredity and environment and a greater understanding for the mechanisms of the origin of life.

Professor A. Engström, member of the Staff of Professors of the Royal Caroline Institute, in his Presentation Speech stated: “Dr. Francis Crick, Dr. James Watson, and Dr. Maurice Wilkins. Your discovery of the molecular structure of the deoxyribonucleic acid, the substance carrying the heredity, is of utmost importance for our understanding of one of the most vital biological processes. Practically all the scientific disciplines in the life sciences have felt the great impact of your discovery. The formulation of double helical structure of the deoxyribonucleic acid with the specific pairing of the organic bases, opens the most spectacular possibilities for the unravelling of the details of the control and transfer of genetic information” [47].

R. Franklin was neither awarded the Nobel Prize, nor got enough credit for her dedicated scientific work. Firstly, her untimely death may have robbed her of the award, though no more than three recipients can share a Nobel Prize [48]. Secondly, R. Franklin became a victim of scientific disrespect that the report calls ‘gender harassment’ [49].

Whatever the DNA story is, it shows that all great scientific discoveries are not made from scratch. The immense number of people have contributed to the development of science and literally every researcher stands on the shoulders of giants, while the idea itself is in the air.

The discovery of the structure of DNA became a cornerstone for the new scientific paradigm – biology acquired a molecular and biochemical basis. Deep research into DNA brought to the fore new technologies, which revealed the complex chemistry of protein synthesis and reproduction [29]. “In an influential presentation in 1957, Crick laid out the “central dogma of molecular biology”, which foretold the relationship between DNA, RNA, and proteins, and articulated the “sequence hypothesis”. A critical confirmation of the replication mechanism that was implied by the double-helical structure followed in 1958 in the form of the Meselson-Stahl experiment. Work by Crick and coworkers showed that the genetic code was based on non-overlapping triplets of bases, called codons, and Har Gobind Khorana and others deciphered the genetic code not long afterward (1966). These findings represent the birth of molecular biology” [6, p. 8].

Life paths of the great DNA pioneers moved off in different directions. M. Wilkins continued research as a leader of a team that performed a range of experiments to establish the helical model as valid among different biological species, as well as in living systems, and to approve the universality of the double helix structure. He applied X-ray techniques to the structural determination of nerve cell membranes and of ribonucleic acid [50]. He became Deputy Director of the MRC Biophysics Unit at King’s College, London, in 1955, and succeeded Randall as director of the unit from 1970 to 1972 [51]. In 1959, M. Wilkins was elected a Fellow of the Royal Society. In 1960, he was presented with the American Public Health Association’s Albert Lasker Award. In 1962, he became a Commander of the Order of the British Empire. In 1964, he was elected a European Molecular Biology

Organization Member. In 2003, his book “The Third Man of the Double Helix: The Autobiography of Maurice Wilkins” was launched [52]. He died in 2004.

J. Watson’s subsequent career eventually took him to the Biology Department at Harvard University, where he was focused on RNA and its role in the transfer of genetic information. In 1968, he took over the directorship of the Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology on Long Island, New York. From 1988 to 1992 he headed the National Center for Human Genome Research at the National Institutes of Health. Afterward he returned to the Cold Spring Harbor Laboratory. J. Watson retired in 2007.

To raise money, DNA pioneer sold his Nobel Prize medal at Christie’s in 2014. He became the first living Nobel Prize recipient to sell his medal. J. Watson intended to donate some money to Cold Spring and to University College Cork in Ireland [53]. A Russian billionaire A. Usmanov bought the medal and returned it to J. Watson commenting on the situation: “In my opinion, a situation in which an outstanding scientist has to sell a medal recognizing his achievements is unacceptable... Dr. Watson’s work contributed to cancer research, the illness from which my father died. It is important for me that the money that I spent on this medal will go to supporting scientific research, and the medal will stay with the person who deserved it” [54].

J. Watson has won numerous awards, including Albert Lasker Award for Basic Medical Research (1960), Eli Lilly Award in Biological Chemistry (1960), Presidential Medal of Freedom (1977), European Molecular Biology Organization Membership (1985), Golden Plate Award of the American Academy of Achievements (1986), Copley Medal of the Royal Society (1993), Lomonosov Gold Medal (1994), National Medal of Science (1997), Liberty Medal (2000), Benjamin Franklin Medal for Distinguished Achievement in the Sciences (2001), Honorary Knight Commander of the Order of the British Empire (2002), Gairdner Foundation International Award (2002), Lotos Club Medal of Merit (2004), Honorary Member of Royal Irish Academy (2005), Othmer Gold Medal (2005), CSHL Double Helix Medal Honoree (2008), etc. In 2003, J. Watson became one of 22 Nobel Prize winners to sign the Humanist Manifesto [55].

F. Crick continued working at the Cavendish. In 1958, he substantiated his Sequence Hypothesis in “On Protein Synthesis” [56]. He proposed that any specific sequence of A-T-C-G bases in DNA is a code for building a specific amino acid sequence in a protein. He predicted the discovery of an adaptor that carries information from DNA to protein – transfer RNA [39].

In 1960, F. Crick accepted an honorary fellowship at Churchill College, Cambridge. During his tenure, he made fundamental contributions to unlocking the genetic code. Together with S. Brenner, they demonstrated that each group of three adjacent bases on a single DNA strand codes for one specific amino acid [57]. After many years at Cambridge, F. Crick joined the Salk Institute for Biological Studies in California, where he conducted research on the neurological basis of consciousness –

the other great mystery that had intrigued him along with the mystery of life. He died age 88 in 2004.

F. Crick received many medals and honors, including The Royal Society Fellowship (1959), as well as the International Academy of Humanism and CSICOP Fellowship, European Molecular Biology Organization Membership (1964), the Royal and Copley Medals of the Royal Society (1972, 1975), the Order of Merit (1991), the Benjamin Franklin Medal for Distinguished Achievement in the Sciences of the American Philosophical Society (2001). He was the author of “Of Molecules and Men” [58], “Life Itself: Its Origin and Nature” [59], “What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery” [60], “The Astonishing Hypothesis: Scientific Search for the Soul” [61].

Nowadays, our understanding of biology and medicine is based on the knowledge of the structure of DNA as a carrier of genetic information. This knowledge provides us with the opportunity to intervene efficiently in the processes and phenomena of life at all its levels [62]. However, Knowledge is a double-edged sword. Today more than ever, the responsibility and ethics of scientists, politicians, and world leaders, whose hands this Knowledge is in will come to the forefront. The Future of mankind all over the world depends on whether this Knowledge of the Book of Life is used for good or evil.

References

1. Danylova T.V., Salata, G.V. The Ecological Imperative and Human Nature: A New Perspective on Ecological Education. *Interdisciplinary Studies of Complex Systems*. 2018: 12: 17–24.
2. Dahm R. Friedrich Miescher and the Discovery of DNA. *Developmental Biology*. 2005: 278(2): 274-288. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.11.028>
3. Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2001: 2: 72-75.
4. Gribbin J. *The Scientists: A History of Science Told Through the Lives of Its Greatest Inventors*. Random House Trade Paperbacks, 2004. 646 p.
5. Aldridge S. *The DNA story*. Chemistry World. Royal Society of Chemistry. 2003. Regime of access: <https://www.chemistryworld.com/news/the-dna-story/3003946.article>
6. Navarro S. *Molecular Biology Gene to Proteins*. ED-TECH Press, 2018. 308 p.
7. Timoféeff-Ressovsky N.W., Zimmer K.G., Delbrück M. Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur. In: *Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen*. Berlin: Wiedmannsche Buchhandlung. 1935: 1(13): 189 – 245.
8. Avery O.T., Macleod C.M., McCarty M. Studies on the Chemical Nature of the Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types. Induction of Transformation by a Deoxyribonucleic Acid Fraction Isolated from Pneumococcus Type III. *Journal of Experimental Medicine*. 1944: 79(2): 137-158.
9. Danylova, T., Komisarenko S. Nobel Prize Winner Erwin Schrödinger: The Physicist, Philosopher, and Godfather of Molecular Biology and Genetics (75 years of his book

- “What Is Life? The Physical Aspect of the Living Cell”). Ukr. Biochem. J. 2020 (3): 14-23.
10. Schrödinger E. What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell. Cambridge University Press, 1967. 184 + viii p.
 11. Erwin Chargaff. National Medal of Science. Biological Sciences. National Science & Technology Medals Foundation. Regime of access: <https://www.nationalmedals.org/laureates/erwin-chargaff>
 12. Hall K. Watson and Crick took all the glory, but there's a forgotten hero of the double helix. The Conversation. 2014. Regime of access: <https://theconversation.com/watson-and-crick-took-all-the-glory-but-theres-a-forgotten-hero-of-the-double-helix-28536>
 13. Hall K. The Man in the Monkeynut Coat. OUP Oxford, 2014. 256 p.
 14. Hall K. William Astbury: Forgotten hero of DNA's discovery. The Guardian. 2015. Regime of access: <https://www.theguardian.com/science/2015/sep/17/william-astbury-forgotten-hero-of-dnas-discovery>.
 15. Leeds honours DNA pioneer William Astbury. BBC. 2010. Regime of access: http://news.bbc.co.uk/local/leeds/hi/people_and_places/newsid_9228000/9228394.stm
 16. Данилова В.М, Виноградова Р.П., Комісаренко С.В. Внесок лауреатів Нобелівської премії в дослідження структури протеїнів: Дж. Самнер, Дж. Нортроп, У. Стенлі, Л. Полінг, Ф. Сенгер, М. Перуц, Дж. Кендрю. Ukr. Biochem. J., 2020: 92(4):127-153.
 17. The Nobel Prize in Chemistry 1954. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1954/summary/>
 18. Linus Pauling. Facts. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/peace/1962/pauling/facts/>
 19. Linus Pauling. Biographical. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1954/pauling/biographical/>
 20. James D. Watson. Biologist, Geneticist, Zoologist (1928 –). Biography. 2019. Regime of access: <https://www.biography.com/scientist/james-d-watson>
 21. Watson J. The Double Helix: A Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA. Touchstone, 2001. 83 p. sites.bu.edu › files › 2017/09.
 22. The James Watson papers. Wellcome Library. Regime of access: <https://wellcomelibrary.org/collections/digital-collections/makers-of-modern-genetics/digitised-archives/james-watson/>
 23. James D. Watson. Biologist, Geneticist, Zoologist (1928 –). Biography. 2019. Regime of access: <https://www.biography.com/scientist/james-d-watson>
 24. Francis Crick. Biologist, Physiologist (1916 – 2004). Biography. Regime of access: <https://www.biography.com/scientist/francis-crick>
 25. Francis Crick. Biographical. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1962/crick/biographical/>
 26. Portrait of Francis Crick. 1955. Linus Pauling and the race for DNA. Regime of access: <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/dna/pictures/portrait-crick.html>
 27. About Dr. Francis Crick. The Francis Crick Institute. Regime of access: <https://www.crick.ac.uk/about-us/our-history/about-dr-francis-crick>
 28. Gallery 19: James Watson and Francis Crick. DNA Learning Center. Regime of access: <https://dnalc.cshl.edu/view/16427-Gallery-19-James-Watson-and-Francis-Crick.html>

29. Genetics and Genomics Timeline. Genome News Network. Regime of access: http://www.genomenewsnetwork.org/resources/timeline/1953_Crick_Watson.php
30. Maurice Wilkins. Biographical. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1962/wilkins/biographical/>
31. Maurice Wilkins: why pursue 'boring, confirmatory' X-Ray studies of RNA? Voices of Science. British Library. Regime of access: <https://www.bl.uk/voices-of-science/interviewees/maurice-wilkins/audio/maurice-wilkins-why-pursue-boring-confirmatory-xray-studies-of-rna>
32. Rosalind Franklin (1920 – 1958). Biography. Regime of access: <https://www.biography.com/scientist/rosalind-franklin>
33. Rosalind Franklin. British Scientist. Encyclopaedia Britannica. Regime of access: <https://www.britannica.com/biography/Rosalind-Franklin>
34. Roman Mikhail. The story of Rosalind Franklin, who helped discover structure of DNA. Historical Snapshots. 2018. Regime of access: <https://medium.com/a-moment-in-history/the-story-of-rosalind-franklin-who-helped-discover-structure-of-dna-3bc67ac3a20c>
35. Франк-Каменецкий М. Открытие структуры ДНК. Постнаука. 2015. Regime of access: <https://postnauka.ru/video/42611>
36. Photo 51. Wikipedia. Regime of access: https://en.wikipedia.org/wiki/Photo_51
37. Tobin M.J. April 25, 1953: three papers, three lessons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(8): 1047-9. Regime of access: https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.2302011?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
38. Cobb M. Sexism in science: did Watson and Crick really steal Rosalind Franklin's data? *The Guardian*. 2015. Regime of access: <https://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/sexism-in-science-did-watson-and-crick-really-steal-rosalind-franklins-data>
39. Francis Crick. Famous Scientists. The Art of Genius. Regime of access: https://www.famousscientists.org/francis-crick/?_cf_chl_captcha_tk__=b911d025383edac797b51d2a3c37badfc6ca76b8-1587501329-0
40. Watson and Crick discover chemical structure of DNA. February 28. This Day in History. 2020. Regime of access: <https://www.history.com/this-day-in-history/watson-and-crick-discover-chemical-structure-of-dna>
41. Watson J.D, Crick F.H. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953: 171: 737–738.
42. Watson & Crick. BioNinja. Regime of access: <https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-2-molecular-biology/26-structure-of-dna-and-rna/watson--crick.html>
43. Franklin R.E, Gosling R.G. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*. 1953: 171: 740–741
44. Wilkins M.H.F., Stokes A.R., Wilson H.R. Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature*. 1953: 171: 738–740.
45. Rosalind Franklin tomb. Himetop. The History of Medicine Topographical Database. Regime of access: <http://himetop.wikidot.com/rosalind-franklin-tomb>
46. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1962/summary/>
47. Award ceremony speech. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1962/ceremony-speech/>

48. Starkey, N. Would Rosalind Franklin have won a Nobel for her work on viruses? The Guardian. 2013. Regime of access: <https://www.theguardian.com/science/blog/2013/jul/25/rosalind-franklin-nobel-viruses-google-doodle>
49. Benderly, B.L. Rosalind Franklin and the damage of gender harassment. Science. 2018. Regime of access: <https://www.sciencemag.org/careers/2018/08/rosalind-franklin-and-damage-gender-harassment#>
50. Wilkins M.H.F. The molecular configuration of nucleic acids. Nobel lecture, December 11, 1962. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1962/wilkins/lecture/>
51. Fuller, W. Professor Maurice Wilkins. The Independent. 2004. Regime of access: <https://www.independent.co.uk/news/obituaries/professor-maurice-wilkins-27635.html>
52. Wilkins, M. The Third Man of the Double Helix: The Autobiography of Maurice Wilkins. Oxford University press, 2003. 288 p.
53. Borrell, B. Watson's Nobel medal sells for US\$4.1 million. Nature. 2014. Regime of access: <https://www.nature.com/news/watson-s-nobel-medal-sells-for-us-4-1-million-1.16500>
54. Chappell, B. After \$4.75 Million Auction, Watson Will Get Nobel Medal Back. npr news. 2014. Regime of access: <https://www.npr.org/sections/thetwo-way/2014/12/09/369690594/after-4-75-million-auction-watson-will-get-nobel-medal-back>
55. Humanism and its Aspirations. American Humanist Association. Regime of access: https://web.archive.org/web/20121005105825/http://www.americanhumanist.org/Humanism/Humanist_Manifesto_III/Notable_Signers#Nobel
56. Crick F.H. On protein synthesis. Symp Soc Exp Biol, 1958: 12: 138-163.
57. James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins, and Rosalind Franklin. Science History Institute. Regime of access: <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/james-watson-francis-crick-maurice-wilkins-and-rosalind-franklin>
58. Crick F. Of Molecules and Men. Prometheus, 2004. 115 p.
59. Crick F. Life Itself: Its Origin and Nature. Touchstone, Simon & Schuster, 1982. 192 p.
60. Crick F. What Mad Pursuit: A Personal View of Scientific Discovery. Basic Books, 1990. 206 p.
61. Crick F. The Astonishing Hypothesis: Scientific Search for the Soul. Touchstone, 1995. 384 p.
62. Danylova T.V. Eastern Mysticism and Timothy Leary: Human Beyond The Conventional Reality. Anthropological Measurements of Philosophical Research. 2017: 11: 135-142. doi 10.15802/ampr.v0i11.105498

T. V. Danylova, S. V. Komisarenko

ISSN 2409-4943. Ukr Biochem J. 2020; 92(4): 155-165.

ШЛЯХИ РЕАЛІЗАЦІЇ ГЕНЕТИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ (PATHWAYS OF GENETIC INFORMATION REALIZATION)

Нобелівські премії з хімії та фізіології чи медицини 2009 р.

Генеральний секретар Королівської академії наук Швеції Гуннар Окіст, оголошуючи лауреатів Нобелівської премії, зауважив, що дослідження, які відзначені премією з фізики, «заклали основи сучасного інформаційного суспільства». Водночас, хоча я часто користуюся фото- і відеоапаратурою, зокрема тією, що у моєму мобільному телефоні, мені значно ближчі дві інші премії – з хімії та фізіології чи медицини. Їх і схарактеризуємо детальніше.

Почну з того, що читачеві, очевидно, доб ре відомо, – розподіл премій і, зрозуміло, лауреатів за досягнення з «хімії» та «фізіології і медицини» традиційний (за заповітом Альфреда Нобеля) і досить умовний. Зараз премії здебільшого присуджують за роботи в суміжних наукових галузях або за досягнення в науках, яких ще не було за часів А. Нобеля. Так і дві премії, про які йдеться нижче, присуджено за роботи, які більше можна віднести до молекулярної біології, молекулярної генетики чи сучасної біохімії. Обидві вони пов'язані з тим, як зберігається спадкова генетична інформація, як вона реалізується при створенні молекул протеїнів у живих клітинах або в модельних системах.

Якщо коротко, то Нобелівською премією з фізіології і медицини відзначено **Елізабет Блекберн** (англ. *Elizabeth Blackburn*), **Керол Грейдер** (англ. *Carol Greider*) і **Джека Шостака** (англ. *Jack Szostack*) за відкриття механізмів, що захищають теломери хромосом від недореплікації завдяки діяльності ензиму теломерази, а премію з хімії присуджено **Венкатраману Рамакришнану** (англ. *Venkatraman Ramakrishnan*), **Томасу Стейтцу** (англ. *Thomas A. Steitz*) та **Аді Йонат** (англ. *Ada E. Yonath*) за встановлення тонких механізмів функціонування рибосом при синтезі на них протеїнів. Майже всі нагороджені вчені, крім ізраїльтянки Ади Йонат, є громадянами США і свої найкращі дослідження підготували в США. Проте лише Т. Стейтц і К. Грейдер народилися в США. Д-р Рамакришнан народився в Індії, Е. Блекберн – в Австралії, а Дж. Шостак – у Британії.

Премія відзначає дві групи досліджень, що проведені протягом багатьох років, тож кандидатам на премію довелося довго чекати того щасливого дня, коли вони дізналися, що стали Нобелівськими лауреатами, як чекають на такий день ще сотні, а той тисячі достойних претендентів. Так, у 2004 році мене запросили на наукову конференцію до Реховота (Ізраїль), присвячену 80-річчю видатного біохіміка й імунолога, колишнього президента Вайцманівського інституту професора Майкла Села. Я головував на одній із секцій цієї конференції, на якій із блискучою доповіддю виступила Ада Йонат. Під час доповіді

вона продемонструвала фільм, зроблений на основі результатів молекулярної графіки, де було детально відображено всі етапи синтезу протеїнів на рибосомі. Іще тоді М. Села зауважив: «Ада вже декілька років є ймовірним кандидатом на Нобелівську премію». Відтоді минуло п'ять років...

ІЗ МРІЄЮ ПРО ВІЧНУ МОЛОДІСТЬ

Нобелівську премію в галузі медицини і фізіології у 2009 році вручено за відкриття ферменту теломерази, що захищає теломери хромосом під час розмноження клітин. Вивчення властивостей теломерази дає змогу зрозуміти, яким чином відбувається старіння клітин, як ракові клітини забезпечують собі «вічну молодість», і визначити шляхи пошуку нових протипухлинних ліків чи ліків, які гальмують старіння.



Елізабет Блэкберн (1948) Карол Грейдер (1961) Джек Вільям Шостак (1952)

Із шкільної лави нам відомо, що генетичну інформацію організму закодовано в ядрі клітини в послідовності дезоксирибонуклеотидів ДНК. Цей код потім дешифрується і визначає здебільшого структуру протеїнів, які синтезуються поза ядром у цитоплазмі клітини на рибосомах. При поділі «материнської» клітини на дві «дочірні» для збереження генетичної інформації ДНК має подвоїтися. Це подвоєння ДНК, як на матриці, відбувається завдяки її дуплікації, яку каталізує ензим—ДНК-залежна ДНК-полімераза. Але ДНК у ядрі перебуває не у вільному стані, а в складі так званих хромосом – комплексів ДНК із протеїнами. Наприклад, добре відомо, що соматичні клітини людини мають 23 пари лінійних хромосом, і в кожній хромосомі є одна молекула двоспіральної ДНК – скрученої й упакованої відповідним чином разом із протеїнами. А на кінцях хромосом (не лише клітин людини, але й у більшості еукаріотів і навіть деяких прокаріотів) є структури, що називають теломерами, які складаються з повторювальних послідовностей ДНК. Навіщо потрібні теломери, коли вони

не містять генів, що кодують білки? Чи мають теломери стосунок до магичної кількості можливих поділів звичайних клітин (рівної приблизно 50 і запропонованої Леонардом Хайфліком), після чого клітини припиняють ділення.

Цікаво, що першим, хто здогадався про функцію теломер ще наприкінці 60-х рр. ХХ ст., був зовсім молодий радянський учений-імунолог Олексій Оловников, який працював в Інституті мікробіології та епідеміології ім. М.Ф. Гамалєї в Москві. Саме він першим висунув гіпотезу, що з кожним поділом клітини ДНК теломери зменшуються до певної межі, після якої реплікація ДНК припиняється, і поділ клітини стає неможливим. Я добре пам'ятаю наші, тоді молодих кандидатів наук, зустрічі з Олексієм і в Москві, і в Києві, дискусії про можливу функцію теломер і про те, що, на жаль, його гіпотезу в нас немає можливості експериментально перевірити. Разом із іншими молодими колегами ми жартома казали: «Олексію, ти маєш стати лауреатом Нобелівської премії». Як бачимо нині, тодішні жарти були дуже близькими до істини. Авторитет Олексія Матвійовича Оловникова визнано в усьому світі. Але його гіпотезу, опубліковану в провідних часописах, було експериментально доведено й розвинуто саме під керівництвом Е. Блекберн.

Справді, при поділі клітини дуплікація ДНК не може відбуватися до самого кінця кожної хромосоми, і кожен поділ супроводжується скороченням теломер до певної межі, коли припиняється проліферація клітин. Тобто механізм скорочення теломер відповідає за строк життя клітини, а порушення цього процесу може бути в основі безкінечного розмноження клітин. Теломери оберігають також хромосоми від гомологічних рекомбінацій та негомологічних з'єднань кінців хромосом.

Ензим, що регулює довжину теломер, називають теломеразою. Це рибонуклеопротейновий комплекс, що складається з протеїнової і РНК-частин. Як ензим, теломераза є зворотною транскриптазою, що як матриця використовує зв'язану з нею особливу молекулу РНК, на якій проводить синтез ДНК для подовження теломер (чи для відтворення теломерами втраченої при поділі клітини частини теломерної ДНК). «Зворотною транскриптазою» цей ензим називають тому, що він є РНК-залежною ДНК-полімеразою (колись догматично вважали, що напрям інформації іде завжди від ДНК до РНК і ніколи у зворотному напрямку). Теломераза додає до 3'-кінця ДНК хромосом повторювану послідовність із здебільшого шести дезоксирибонуклеотидів – 5'-TTAGGG. Такі повтори разом із відповідними протеїнами і є теломерами. Довжина теломер, тобто кількість повторів із шести (інколи і восьми) нуклеотидів, суттєво відрізняється в різних видів істот і може коливатися від сотень до багатьох тисяч пар основ – нуклеотидів. Теломераза активна в певних клітинах, які мають розмножуватися (проліферувати), наприклад, у клітинах зародків, клітинах епітелію кишок, дихальних шляхів, крові, у стовбурових і статевих клітинах тощо. Вона також активна в більшості (80–90%) злоскісних клітин. Звичайні соматичні клітини зазвичай не мають теломеразної активності.

Якщо теломераза може відновлювати структуру теломер, а їхня структура і довжина визначає проліферативну активність клітин, то виникає слушне запитання, чи можна штучно регулювати процеси старіння клітин і організмів (як прискорені, так і вповільнені) або впливати на ті захворювання, що супроводжуються неконтрольованим розмноженням клітин, передусім – на злоякісний ріст. Правда, треба відразу ж зауважити очевидний компроміс – активація клітин під час боротьби з їх старінням підвищує ризик злоякісної трансформації клітин, а пригнічення проліферативного потенціалу клітин під час боротьби із злоякісним ростом прискорюватиме їх старіння та загибель. Тому зрозуміла важливість подальшого вивчення механізмів, що регулюють активність теломераз і функціонування теломер, для лікування злоякісних пухлин, великої кількості захворювань і станів організму, пов'язаних із порушенням процесів старіння клітин і органів, наприклад, атаксії-телангіектазії, прогерії, апластичної анемії людей похилого віку тощо.

Під час вивчення можливості активації теломераз було виявлено, що її РНКскладник постійно експресується майже в усіх клітинах, і тому для відтворення активності теломераз досить викликати експресію протеїнової частини цього ензиму, наприклад, індукцією відповідного гена чи його штучним перенесенням у клітини. Таким способом можна зробити культуру клітин практично безсмертною.

Відомі дані, щоправда, поки нечисленні, що «здоровий спосіб життя і харчування» зумовлює активацію теломераз та збільшення довжини теломер у певних тканинах (найчастіше цю довжину вимірюють у лейкоцитах крові). І, навпаки, у людей із надмірною вагою або з інсулін-незалежним діабетом II типу спостережено кореляцію зі швидкістю скорочення теломер. До скорочення теломер може призводити стрес, зокрема оксидативний. Чи не є це свідченням того, що ми самі часто скорочуємо власне життя, ведучи «нездоровий спосіб життя»? Цікаві також дані про позитивну кореляцію між рівнем вітаміну D в організмі людей і довжиною теломер лейкоцитів крові, що підтверджує думку про позитивний ефект впливу вітаміну D на процеси старіння тканин і на захворювання, пов'язані зі старінням. Цілком реально, що в майбутньому можна буде через регуляцію активності теломераз цілеспрямовано відновлювати клітини й органи, що піддаються старінню, чи, навпаки, припиняти ріст і розмноження клітин, що активно розмножуються.

Учені небезпідставно стверджують, що відкриття, подібні до цьогорічного Нобелівського, можуть стати одними з перших на шляху до розгадки таємниці «вічно молодого» життя, про що є багато міфів і легенд.

МЕХАНІЗМИ ТВОРЕННЯ ПРОТЕЇНІВ



*Венкатраман Рамакришнан
(1952)*



*Томас Стейц
(1940)*



*Ада Е. Йонат
(1939)*

Цьогоріч премію з хімії було вручено за вивчення тонких механізмів функціонування рибосом. Вище спрощено було викладено один із механізмів зберігання генетичної інформації в хромосомах ядра клітини. Але для реалізації цієї інформації код ДНК має перетворитися в код матричної РНК, яка відповідно на рибосомах має транслюватися в амінокислотну послідовність відповідних протеїнів. Тобто рибосоми є своєрідною фабрикою синтезу протеїнів клітини. Для цього вони повинні реалізувати щонайменше такі етапи синтезу протеїнів: розпізнавання і зв'язування з ініціювальним кодоном мРНК на початку синтезу протеїну, зчитування з мРНК запрограмованої послідовності протеїну; вибір правильної амінокислоти і її активація; каталітичний акт із формуванням пептидного зв'язку між амінокислотами; механічний акт пересування рибосоми по мРНК (чи «протягування» мРНК рибосомою крізь себе) і термінація синтезу протеїнів. Усі етапи синтезу прискіпливо регулюються завдяки точній взаємодії відповідних атомів чи груп атомів молекул, що взаємодіють. Інакше білки синтезувалися б із помилками в первинній структурі (у послідовності амінокислот), що, звісно, неприйнятно для виконання протеїнами їхніх функцій.

Біохімічні механізми, що лежать в основі синтезу протеїнів на рибосомах, вивчають протягом 50 років. За цей час накопичено багато важливих даних щодо всіх етапів синтезу протеїнів, а також стосовно структури рибосом еукаріотів і прокаріотів, мітохондрій і протопластів; великих і малих субодиниць рибосом та їхніх протеїнових і рибонуклеїнових складників. Зокрема, було показано, що за загальною структурою рибосоми еукаріотів (80S) дуже схожі з рибосомами

прокаріотів (70S), що рибосоми сформовані з комплексів РНК і протеїнів (тобто вони є рибонуклеопротеїнами), мають приблизно 20 нм у діаметрі і складаються з двох субодиниць – великої та малої. Мала субодиниця рибосоми зв'язується з мРНК, а велика – з тРНК та амінокислотою. Велика субодиниця рибосоми еукаріотів (60S) має у своєму складі три молекули рибосомальної РНК (5S, 28S і 5,8S) та близько 50 малих молекул протеїнів, мала субодиниця (40S) має одну молекулу рРНК (18S) і біля 33 протеїнів. Відповідно велика субодиниця бактеріальної рибосоми (50S) має дві молекули рРНК (5S і 23S) і 34 протеїни, а мала субодиниця (30S) – одну рРНК (16S), яка зв'язана з 21 молекулою протеїнів. Можливо, ці деталі не є такими важливими для читача, але вони певною мірою віддзеркалюють великий розмір рибосом і складність їхньої надмолекулярної структури, необхідної для виконання чи не найважливішої функції клітини – синтезу протеїнів. Така складність структури рибосом довго не давала змоги вченим установити тонкі деталі їх функціонування, аж поки не було розроблено методики отримання кристалів рибосом для рентгенструктурного аналізу та не з'явилися методи молекулярної чи атомної топографії для великих надмолекулярних комплексів. Прорив намітився у 2000 р., коли були опубліковані перші роботи з рентген-структурного аналізу рибосом бактерій і археа. Цим успішним публікаціям передувало багато років тривалої і наполегливої роботи. Так, Ада Йонат протягом 20 років провела декілька десятків тисяч (!) експериментів, щоб отримати кристали рибосом бактерій, які були б придатними для рентген-структурного аналізу. Відомо, що головною частиною аналізу є розшифрування відбитків від сотень тисяч атомів рибосоми, отриманих при опроміненні її кристалів рентгенівськими променями. Тут на допомогу потужній обчислювальній апаратурі, яку використовували для рентген-структурного аналізу, прийшли дані електронної мікроскопії цих же кристалів. Електронна мікроскопія не мала високої роздільної здатності, але допомогла встановити загальну структуру рибосоми і, таким чином, зіставити й локалізувати рентгенівські відбитки. Доктори Рамакришнан і Стейтц проводили дослідження на синхротроні Брук хейвінської національної лабораторії і опублікували результати своєї роботи майже одночасно з Адою Йонат у 2000 році. Якщо перші результати аналізів були з роздільною здатністю 5–7 ангстремів, то потім якість підвищилася до 2,8–3,5 ангстремів. Особливо важливим було дослідження молекулярної структури комплексів рибосом із мРНК (сайт «Р») та тРНК (сайт «А» для аміноацил-тРНК і сайт «Е» для вільної тРНК перед її виходом із рибосоми) і виявлення просторової структури каналу, у якому міститься щойно синтезований протеїн.

Одним із найцікавіших результатів опублікованих робіт був той, що в активному центрі рибосоми, відповідальному за каталітичне формування пептидного зв'язку, не було знайдено рибосомальних протеїнів. Протеїни рибосом здебільшого містяться на їхній поверхні і виконують роль стабілізатора просторової структури. Тобто в ролі ензиму пептидил-трансферази виступає

рибосомальна РНК! Так було спростовано ще одну з догм біохімії: «Не всі протеїни є ензимами, але всі ензими є протеїнами» – і доведено, що ензиматична активність властива також рибонуклеїновим кислотам. Такі РНК були названі «рибозимами». Щобільше, одна із сучасних гіпотез, пов'язаних із зародженням життя на землі, стверджує, що саме РНК, а не протеїни чи ДНК були першими і найважливішими макромолекулами в еволюції, які водночас були і носіями генетичної інформації, і ензимами, активність яких була вирішальною під час створення й розмноженні первинних організмів на нашій планеті.

Знання тонкої структури і механізмів функціонування рибосом безпосередньо пов'язане з можливістю регуляції біосинтезу протеїнів у клітині й розв'язанням багатьох медичних проблем. Більшість антибіотиків було створено таким чином, щоб вони гальмували синтез бактеріальних протеїнів на бактеріальних рибосомах і не перешкоджали синтезу протеїнів у клітинах організмів, де ці бактерії містяться. Таким чином, зрозуміло, чому протибактерійні антибіотики не активні проти вірусів: віруси не мають власних рибосом і власної протеїн-синтезувальної системи, але використовують рибосоми клітин господаря, де й розвиваються. Дані просторової структури (конформації) сайтів рибосом, що важливі для різних етапів синтезу протеїнів, дають можливість проводити сайт-специфічний синтез сполук, що стають інгібіторами процесів трансляції, а отже, потенційними ліками.

Відзначення Нобелівськими преміями описаних вище наукових відкриттів – ще одне свідчення важливості таких робіт для пізнання механізмів живого, використання досягнень науки на благо людства, а також того, яку велику увагу приділяють у світі сучасним медико-біологічним дослідженням. До цього можна додати, що нещодавно було відкрито «RNA interference» – процесу «сайленсингу» (чи інтерференції) синтезу протеїнів на рибосомах на основі двоспіральних «малих інтерферуючих» РНК, або мікроРНК. Це відкриття було відзначене Нобелівською премією 2006 р. Воно також створює можливості для цілеспрямованої регуляції, зокрема гальмування, синтезу окремих протеїнів і лікування багатьох захворювань людини, тварин і рослин.

© КОМИСАРЕНКО Сергій Васильович

ISSN 0372-6436. Вісн. НАН України, 2009, № 12

ІМУНІТЕТ: ЩО ЗМУШУЄ ЙОГО ПРАЦЮВАТИ?

(IMMUNITY: WHAT MAKES IT WORK?)

Нобелівська премія з фізіології чи медицини 2011 р.

Нобелівська асамблея при Каролінському медичному інституті вирішила присудити найпрестижнішу в науковому світі премію з фізіології та медицини за 2011 рік трьом ученим-імунологам. Однієї половини премії удостоїлися спільно Брюс Бойтлер і Жюль Хоффман за відкриття, що стосуються активації вродженого імунітету, а друга половина дісталася Ральфу Стейнману за відкриття дендритних клітин та їхньої ролі в набутому імунітеті. На жаль, професор Стейнман не дожив до цієї радісної події: він помер за три дні до оголошення лауреатів.

Що ж нового змогли знайти ці вчені в імунітеті, про який кожен з нас чув з самого дитинства і вивченням якого займаються тисячі провідних лабораторій світу? Якщо спрощено, то імунітет – це властивість імунної системи організму людини або тварин розпізнавати різницю між власними і чужими складовими (макромолекулами, клітинами, тканинами і органами, а також вірусами, бактеріями тощо), які штучно чи природно потрапляють в організм, або з’являються за рахунок перетворення свого у організмі, та протидіяти розповсюдженню «чужого», бо останнє часто пов’язане із захворюваннями. Найчастіше (але не виключно) імунітет спрямований проти чинників – патогенів, які викликають інфекційні захворювання, до яких відносять віруси, бактерії, патогенні грибові мікроорганізми та паразити.

В біології майже 100 років панувало традиційне уявлення, сформоване ще під впливом робіт П. Ерліха та І. Мечнікова про існування двох ланок імунітету: клітинної та гуморальної, які взаємодіють між собою. У 1883 р. І.І.Мечніков дійшов висновку, що несприйнятливість організму до деяких інфекційних захворювань (імунітет) забезпечується фагоцитарною активністю лейкоцитів. Майже в цей же час П.Ерліхом було встановлено, що захисні властивості крові зумовлені здатністю деяких видів лейкоцитів у відповідь на проникнення в організм збудників захворювання утворювати протеїни (імуноглобуліни або антитіла), що спрямовані проти цих збудників і знешкоджують їх. Отже, за своєю природою імунітет може бути клітинним (фагоцитоз) і гуморальним (антитіла). У 1908 р П. Ерліх та І. Мечніков одержали Нобелівську премію з медицини та фізіології за створення клітинно-гуморальної теорії імунітету.

Слід зауважити, що цю найбільш престижну наукову нагороду не раз отримували вчені, що працювали в галузі імунології: в 1901 р першу Нобелівську премію отримав Еміль Адольф фон Берінг «за роботу із сироваткової терапії, головним чином за її вживання при лікуванні дифтерії, що відкрило нові

дороги в медичній науці і дало в руки лікарів звитяжну зброю проти хвороби і смерті»; в 1913 р – Шарль Ріше «на знак визнання його робіт по анафілаксії»; в 1919 р – Жюль Борде «за відкриття, пов'язані з імунітетом» (роль комплекта, механізми преципітації, аглютинації та інш.); в 1960 р – Макфарлейн Бернет, Пітер Медавар «за відкриття штучної імунної толерантності (переносимості)»; в 1972 р – Джеральд Едельман, Родні Портер «за відкриття, що стосуються хімічної структури антитіл»; в 1980 р – Барух Бенасерраф, Жан Доссе, Джордж Снелл «за відкриття, що стосуються генетично визначених структур (антигенів гістосумісності) на клітинній поверхні, регулюючих імунні реакції»; в 1984 р – Нільс Єрне, Георг Кьолер, Сезар Мільштейн «за відкриття і розробку принципів одержання моноклональних антитіл за допомогою гібридом»; в 1987 р – Судзумі Тонегава «за відкриття генетичного принципу для генерації різновиду антитіл»; в 1996 р – Пітер Доерті, Рольф Цинкернагель «за відкриття в області імунної системи людини, зокрема її здібності виявляти клітини, уражені вірусом». Як бачимо, досягнення вчених-імунологів часто визнавалися найвагомішими в галузі медицини та фізіології, оскільки імунна система є дуже важливою для організму, а вивчення принципів її функціонування має фундаментальне значення для профілактики (вакцинація), діагностики і терапії багатьох захворювань. При чому існують захворювання самої імунної системи, захворювання інших органів та тканин, викликаних порушеннями в імунній системі, та захворюваннями інших органів і тканин, але які викликають зміни в імунній системі. Практично немає захворювань, які б тим чи іншим способом, прямо або опосередковано не були пов'язані з імунною системою.

Водночас дослідження імунної системи та її компонентів у край важливе для експериментальної біології різних рівнів (молекулярної, клітинної, органної тощо), тому що вже багато років імунна система – її організація та функціонування, її компоненти – використовуються як унікальні моделі для вивчення структури протеїнів; організації генів, що кодують компоненти імунітету; внутрішньоклітинного та міжклітинного «сигналіngu», структури і ролі рецепторів на поверхні імунокомпетентних клітин тощо. Часто відкриття в галузі імунології змінювали напрям розвитку інших галузей науки. Так, у 1945 р. Дж. Бідлом і Е.Татумом була сформульована гіпотеза, яку можна виразити формулою «один ген – один фермент». Згідно з цією гіпотезою, кожна стадія метаболічного процесу, що приводить до утворення в організмі (клітині) якогось продукту, каталізується протеїном-ферментом, за синтез якого відповідає один ген. Пізніше, коли було показано, що багато білків мають четвертинну структуру, в утворенні якої беруть участь різні пептидні ланцюги, формула, що відображає зв'язок між геном і ознакою, була дещо перетворена: «один ген – один поліпептид», а ще пізніше – для кожного з ланцюгів імуноглобулінів – «два гени – один поліпептид». Однак, відкриття Судзумі Тонегавою організації структурних генів імуноглобулінів, відзначене Нобелівською премією

у 1987 р, остаточно змінило класичне уявлення про те, що кожний поліпептид кодується одним геном.

Виявилось, що для кодування поліпептидних ланцюгів імуноглобулінів існують досить складні генетичні механізми, що призводять до створення величезного різноманіття активних центрів антитіл. Гени, що кодують поліпептидні ланцюги імуноглобулінів, розташовані на різних хромосомах. У людини, наприклад, локус генів для всіх класів важких ланцюгів імуноглобулінів розташований на хромосомі 14, для легкого ланцюга κ – на хромосомі 2, для ланцюга λ – на хромосомі 22. Кожна група генів для важких ланцюгів імуноглобулінів містить інформацію про різні VH домени для утворення величезного різноманіття антитіл, а також про структури константних ділянок імуноглобулінів – для різних класів імуноглобулінів. В свою чергу, група генів для легких ланцюгів імуноглобулінів має інформацію для різних VL доменів і одного з CL. Різноманіття VH доменів важких ланцюгів імуноглобулінів формується здебільшого за рахунок ймовірнісної соматичної рекомбінації V (варіабельних), D (різноманітних) та J (об'єднуючих) сегментів генів, які тандемно розташовані на хромосомі, та їхнього об'єднання у VH ген. Цей VH ген кодує однакові VH домени усіх антитіл, що синтезуються однією В-клітиною або її нащадками, зокрема плазматичною клітиною, незалежно від класу синтезованого важкого ланцюга імуноглобулінів. При переключенні синтезу одного класу імуноглобулінів на інший за рахунок об'єднання того ж VH гену з іншим Сн геном (наприклад, при переключенні з IgM на IgG клас) відбуваються зміни у VH гені за рахунок соматичних гіпермутацій. Комбінація обох: і VH, і VL доменів робить внесок у походження величезної різноманітності специфічностей антитіл, але, на відміну від VH гену, VL ген формується тільки за рахунок соматичної рекомбінації V і J сегментів. Протягом XX ст. імунологія переживала бурхливий розвиток, унаслідок якого нібито встановилося розуміння того, як функціонує адаптивний імунітет (викликаний «чужими» антигенами, які розпізнаються антиген-специфічними рецепторами В- чи Т-лімфоцитів імунної системи), що В-лімфоцити відповідають за синтез антитіл, а Т-лімфоцити – за клітинний (цитотоксичний) імунітет, що потрібна кооперація імунокомпетентних клітин для реалізації обох типів імунітету. Та залишалося незрозумілим, як функціонує система природного імунітету, який «не використовує» систему антиген-розпізнавальних рецепторів тонкої специфічності В- і Т-лімфоцитів, а також чому адаптивний імунітет може суттєво відрізнитися по силі імунної відповіді на однакові антигени. Відзначені Нобелівською премією дослідження були присвячені вивченню саме цих «незрозумілих» проблем.

Природний імунітет – еволюційно значно старший і притаманний багатьом живим організмам, зокрема рослинам, комахам і навіть бактеріям, які мають захисні механізми проти вірусів-бактеріофагів. Специфічний (адаптивний) імунітет притаманний лише вищим тваринам – хордовим, і досягає найскладнішої організації у теплокровних тварин (птахів і ссавців). У людини і

тварин природний імунітет, який діє в першу чергу проти патогенів, забезпечується декількома рівнями захисту.

Перший – це шкіра і слизові оболонки. Останні не тільки виконують бар'єрну функцію на шляху проникнення багатьох патогенів, але й здатні до активного знищення більшості з них, наприклад, під дією низьких рН або завдяки існуванню нормальної мікрофлори, яка асоційована зі всіма покривами організму.

Другий рівень природного захисту – це існування в біологічних рідинах організму макромолекул (в першу чергу – ензимів або їх інгібіторів), що руйнують «чужі» макромолекули, віруси або бактерії (як, наприклад, лізоцим шкіри, слини чи сліз, що розщеплює оболонки бактерій, трансферин, що позбавляє бактерії необхідного для росту заліза, інтерферони, які гальмують розмноження вірусів, фосфоліпаза А₂, протимікробні пептиди, комплемент тощо).

Патогени, що уникли перших двох рівнів захисту і починають розмножуватися, можуть знешкоджуватися клітинами природного імунітету, до яких відносяться клітини-фагоцити (макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли), дендритні клітини, базофіли, тучні клітини та природні клітини-кілери, які входять до третього рівня захисту.

Реакція системи природного імунітету на потрапляння чужого до внутрішнього середовища організму проявляється як реакція запалення. Головною функцією запалення є обмеження поширення по організму чужорідних антигенів, що необхідно, в ряді випадків, для первинної локалізації інфекційного процесу. Головним механізмом знешкодження антигенів (патогенів) у вогнищі запалення є фагоцитоз, обумовлений переважно нейтрофілами (у гострій стадії запалення) або макрофагами (у хронічній стадії запалення). Фагоцити здатні впізнавати, поглинати та руйнувати патогени навіть без участі системи адаптивного імунітету. Вони розпізнають на поверхні патогенів притаманні останнім повторювальні мотиви (так звані «regular patterns»), наприклад, пептидоглікани, хітин, тейхоеві кислоти, ліпополіцукриди тощо, за допомогою рецепторів, які називають рецепторами, що розпізнають за зразком («pattern recognition receptors»). Природний імунітет діє швидко, тому що не залежить від клонального розмноження антиген-специфічних клітин, притаманних адаптивному імунітету, і, як правило, ефективно. Тому інфекційні захворювання трапляються відносно рідко, враховуючи постійне оточення організмів різними патогенами з навколишнього середовища.

Клітини природного імунітету відіграють також важливу роль у адаптивному імунітеті – деякі з них (дендритні клітини) є антиген-презентувальними клітинами, здатними до стимуляції антиген-специфічних клітин адаптивного імунітету (Т- і В-лімфоцитів). Наявні на поверхні антиген-презентувальних клітин коstimуляторні молекули необхідні для ефективної ініціації специфічної імунної відповіді. З іншого боку, фактори специфічної імунної відповіді – антитіла підсилюють фагоцитоз та інші прояви неспецифічного імунітету. На

жаль, природний імунітет не завжди може знешкодити патогени, або клітини організму, що стали злоякісними. На відміну від адаптивного імунітету, він не має структур (рецепторів) з множинною і тонкою специфічністю та позбавлений імунологічної пам'яті. Реакція системи природного імунітету на потрапляння чужого до внутрішнього середовища організму проявляється як реакція запалення. Головною функцією запалення є обмеження поширення по організму чужорідних антигенів, що необхідно, в ряді випадків, для первинної локалізації інфекційного процесу. Головним механізмом знешкодження антигенів (патогенів) у вогнищі запалення є фагоцитоз, обумовлений переважно нейтрофілами (у гострій стадії запалення) або макрофагами (у хронічній стадії запалення). Фагоцити здатні впізнавати, поглинати та руйнувати патогени навіть без участі системи адаптивного імунітету. Вони розпізнають на поверхні патогенів притаманні останнім повторювальні мотиви (так звані «regular patterns»), наприклад, пептидоглікани, хітин, тейхоеві кислоти, ліпополіцукриди тощо, за допомогою рецепторів, які називають рецепторами, що розпізнають за зразком («pattern recognition receptors»). Природний імунітет діє швидко, тому що не залежить від клонального розмноження антиген-специфічних клітин, притаманних адаптивному імунітету, і, як правило, ефективно. Тому інфекційні захворювання трапляються відносно рідко, враховуючи постійне оточення організмів різними патогенами з навколишнього середовища. Клітини природного імунітету відіграють також важливу роль у адаптивному імунітеті – деякі з них (дендритні клітини) є антиген-презентувальними клітинами, здатними до стимуляції антиген-специфічних клітин адаптивного імунітету (Т- і В-лімфоцитів). Наявні на поверхні антиген-презентувальних клітин коstimуляторні молекули необхідні для ефективної ініціації специфічної імунної відповіді. З іншого боку, фактори специфічної імунної відповіді – антитіла підсилюють фагоцитоз та інші прояви неспецифічного імунітету.

На жаль, природний імунітет не завжди може знешкодити патогени, або клітини організму, що стали злоякісними. На відміну від адаптивного імунітету, він не має структур (рецепторів) з множинною і тонкою специфічністю та позбавлений імунологічної пам'яті. Специфічний (адаптивний або набутий) імунітет називається так тому, що розвивається специфічно у відповідь на потрапляння до організму чужорідних структур і зберігається довгий час як «пам'ять» про попередній контакт організму з антигеном. В основі специфічності імунітету лежить унікальна властивість імунної системи – однієї з найскладніших і найважливіших систем організму: можливість специфічного молекулярного розпізнавання чужорідних структур за допомогою специфічних рецепторів клітин імунної системи (В- і Т-лімфоцитів), а також розчинних факторів імунітету – антитіл, які являють собою розчинну форму В-клітинного рецептора. Антитіла і рецептори В- і Т-лімфоцитів мають унікальну будову активних центрів, які забезпечують їм вибірково специфічність відносно епітопів – певних хімічних угруповань у структурі чужорідних антигенів. В осно-

ві теорії специфічного імунітету лежить клонально-селекційна теорія Ф. Бернета, за якою антиген є селективним чинником, що приводить до проліферації клонів специфічних до нього лімфоцитів. Специфічний імунітет може бути набутий активно, після контакту з антигеном (внаслідок контакту зі збудником або штучної імунізації) або пасивно (після перенесення клітин пам'яті, або антитіл, від одного організму до іншого). Як правило, активний імунітет зберігається протягом багатьох років, а пасивний – декілька тижнів. Отже, специфічний і неспецифічний імунітет – це взаємопов'язані ланки імунного захисту організму, які можуть активувати одна одну та взаємодіяти під час звільнення організму від патогену.

У прес-релізі Нобелівської асамблеї при Каролінському медичному інституті вказано, що лауреати 2011 р. кардинально змінили наші уявлення про імунну систему, виявивши ключові принципи її активації. Впродовж ХХ ст. ученим удалося крок за кроком прояснити багато деталей імунних механізмів. Але до робіт, виконаних нинішніми лауреатами, було неясно, як активується вроджений імунітет і як він взаємодіє з набутим імунітетом.

Найперше з відмічених премією відкриттів зробив у 1996 р. **Жюль Хоффман** (фр. *Jules Alphonse Hoffmann*), вивчаючи, як бореться з інфекцією фруктова муха дрозофіла. Дослідник ставив експерименти на мухах-мутантах і виявив зокрема, що особини з мутацією гена, що кодує особливий білок, так званий толл-подібний рецептор (TLR), не здатні опиратися інфекції. TLR незадовго до цього відкрила німецька дослідниця Кристіані Нюслайн-Фольхард, але вона виявила його роль в ембріональному розвитку комахи. Хоффман же показав, що цей білок виконує важливу функцію і в процесі ідентифікації та знешкодження патогенних мікроорганізмів.



Жюль Хоффман (1941 р.)

Француз Ж. Хоффман – найстарший з лауреатів. Він народився 2 серпня 1941 р. в Люксембурзі. Там же закінчив школу і університет, а в 1963 р. перебрався до Франції та продовжив освіту в Страсбурзькому університеті. Тоді ж він почав роботу в Національному центрі наукових досліджень Франції – провідній установі країни у сфері науки. У 1969 р. Хоффман захистив дисертацію, після чого два роки пропрацював в Німеччині в Марбурзькому університеті. У 1978 р. став професором зоології та загальної біології та очолив наукову робочу групу «Імунна відповідь і розвиток у комах». Учений керував цими дослідженнями до 2005 р. Паралельно, з 1993 по 2005 рр. він також очолював Інститут молекулярної та клітинної біології Національного центру наукових досліджень Франції в Страсбурзі. У 2005–2006 і 2007–2008 рр. Хоффман був президентом французької Академії наук.

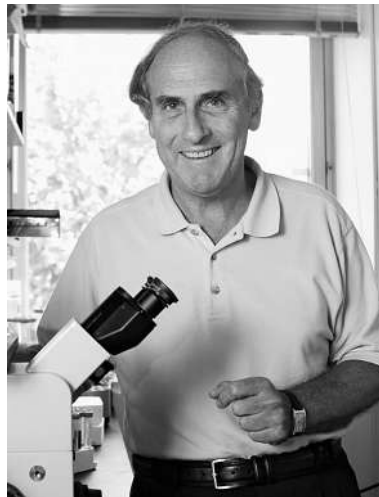


Брюс Бойтлер (1957)

Другий лауреат – американець **Брюс Бойтлер** – наймолодший з трійки лауреатів. Він народився 29 грудня 1957 р. в Чикаго, штат Іллінойс, але незабаром сім'я переїхала на південь Каліфорнії. Брюс закінчив школу в Пасадіні і коледж Каліфорнійського університету в Сан-Дієго, потім повернувся в рідне місто і в 1981 р. у віці 23 років захистив дисертацію на медичному факультеті університету Чикаго. Після цього він два роки пропрацював в Південно-західному медичному центрі Техаського університету в Далласі, а потім на три роки виїхав до Нью-Йорка, в Рокфеллерівський університет, де став професором. У 1986 р. він повернувся на попереднє місце роботи, де пропрацював 14 років і провів ті дослідження, за які удостоївся Нобелівської премії. З 2000 р. і по теперішній час Бойтлер працює в Інституті біомедичних досліджень в Ла-Хойя, штат Каліфорнія – спочатку у відділі імунології, а згодом очолив відділ генетики. Брюс Бойтлер шукав рецептор, здатний зв'язувати ліпополісахариди (LPS).

Ці сполуки синтезуються бактеріями та можуть викликати вкрай гостру реакцію імунної системи аж до септичного шоку. У 1998 р. учений виявив, що у мишей, резистентних до LPS, є мутація в гені, дуже схожому на той, що кодує толл-подібний рецептор в мухи дрозозфіли. Виявилось, що саме TLR і є рецепторами, що реагують на LPS. Зв'язуючись з ними, TLR активують імунну відповідь, що виявляється в запаленні або – в особливо важких випадках – в септичному шокові. Так було відкрито сенсори активації вродженого імунітету.

Як це часто буває після присудження Нобелівської премії, відразу з'явилися критичні статті щодо нагородження Бойтлера. Він справді показав першим, що толл-подібні рецептори (TLR4) зв'язуються з ліпополісахаридами, але ще до нього участь TLR4 в активації природного імунітету показали Чарлз Джейнвей та його учень Руслан Меджитов. Чарлз Джейнвей у 1989 р. висловив ідею про існування рецепторів для розпізнавання паттернів (пізніше названих толл-подібними рецепторами або TLR). Руслан Меджитов, який закінчив Ташкентський держуніверситет і аспірантуру Московського держуніверситету, відкрив у людини молекулярний каскад, спрямований на захист від патогенів, тоді як Хоффман відкрив подібний каскад у плодової мушки дрозозфіли, а Бойтлер – у миші. До речі, вагомий внесок в роботи лабораторії Бойтлера зробив російський вчений Олександр Полторац. Слід зазначити, що за тиждень до оголошення рішення Нобелівського комітету Меджитов, Хоффман і Бойтлер в Гонконгу були нагороджені за внесок в пояснення механізмів роботи імунної системи премією Шоу (Shaw prize), яку ще називають азіатською Нобелівською премією.



Ральф Стáйнман (1943 -2011)

Третім лауреатом став **Ральф Стейнман, або Ральф Мáрвин Стáйнман** (англ. *Ralph Marvin Steinman*). У 1973 р. він відкрив так звані дендритні

клітини. Учений висловив гіпотезу, що ці клітини здатні активувати Т-лімфоцити, що відіграють ключову роль у формуванні набутого (адаптивного) імунітету та імунологічної пам'яті. Цю гіпотезу дослідник підтвердив у дослідах на культурах клітин. Спочатку наукова спільнота не сприйняла цих результатів, але вчений продемонстрував скептикам, що саме дендритні клітини володіють унікальною здатністю активувати Т-лімфоцити. Більше того, згодом він показав, що дендритні клітини отримують сигнали від вродженої імунної системи і на їхній основі здійснюють регуляцію набутої імунної системи, визначаючи інтенсивність імунної відповіді.

Р. Стейнман народився 14 січня 1943 р. в Канаді, в Монреалі. Там же закінчив школу й Університет МакГілла, а в 1963 р. переїхав у США і продовжив освіту на медичному факультеті Гарвардського університету в Бостоні. Через два роки після захисту в 1968 р. дисертації молодий учений пішов працювати в Рокфеллерівський університет в Нью-Йорку. З цією всесвітньо відомою науковою установою, що спеціалізується на фундаментальних дослідженнях з біології та медицини, пов'язана вся подальша діяльність Стейнмана – тут він виконав роботи, удостоєні Нобелівської премії, тут у 1988 р. став професором, тут у 1998 р. очолив Центр імунології й імунних хвороб.

На жаль, вчений помер 30 вересня 2011 р. від раку підшлункової залози за три дні до оголошення про присудження премії.

Відкриття, що зробили відзначені Нобелівською премією вчені, важливі не лише для подальшого розвитку науки, а й для розробки нових підходів до лікування та профілактики різноманітних захворювань. Оскільки вроджений імунітет відіграє важливу роль в патогенезі атеросклерозу та інших судинних захворювань, то не стало несподіванкою, що толл-подібні рецептори здатні впливати на процеси, що відбуваються при атеросклерозі. Попередні дослідження показали, що рецептори TLR1, TLR2, TLR4 експресуються в атеросклеротичних бляшках мишей і людини, а також беруть участь у патогенезі атеросклерозу в мишей. Подальше дослідження ролі TLR в розвитку атеросклерозу дозволить розробити нові препарати для протистояння цьому захворюванню.

Сьогодні активно розвивається напрямок створення вакцин для внутрішньошкірної або епікутанеозної (поверхневої шкірної) імунізації, спрямованих на активацію певних субпопуляцій дендритних клітин. Відомості про те, що клітини Лангерганса здатні ініціювати Т-клітинну імунну відповідь, відкривають можливості для підсилення цієї відповіді у випадку спрямування антигенів до рецепторів ендоцитозу на поверхні цих клітин. Такий підхід може дати неабиякі результати в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань різної етіології. Антигени пухлин чи інфекційних агентів можуть бути спрямовані до рецепторів-мішеней на дендритних клітинах, наприклад, CD14 або CD36, здатних підсилювати імунну відповідь.

На сьогоднішній день більшість досліджень ефективності застосування

цих підходів проводять на мишачих експериментальних моделях, але поступово починають залучати і людські. Першим важливим кроком подібних досліджень є детальна характеристика субпопуляцій дендритних клітин шкіри, які активуються антитілами проти DEC-205, лангерину або інших антигенів, а кінцевою метою є впровадження отриманих результатів у клінічну практику та проведення клінічних випробувань нового покоління вакцин. В Україні подібні дослідження також проводяться, наприклад, в Інституті онкології НАМН України. Вони спрямовані на розробку вакцин на основі антиген-презентуючих дендритних клітин в імунотерапії хворих зі злоякісними пухлинами.

Наостанок хочеться відзначити, що світ чекає від науки нових досягнень, і здобуті на сьогоднішній день знання невдовзі стануть основою майбутніх відкриттів. Ймовірно, що саме дослідження в галузі імунології відіграють вирішальну роль у перемозі людства над інфекційними, алергічними, автоімунними, онкологічними захворюваннями.

С. І. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 0372-6436. Вісн. НАН України, 2012, № 1

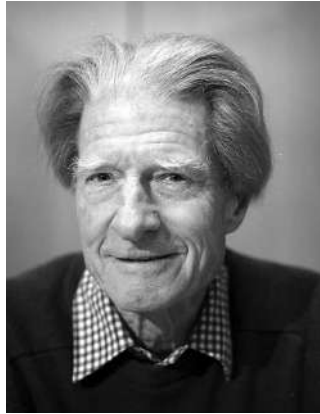
ЩО НОВОГО В ДОСЛІДЖЕННІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН, АБО ЧИ МОЖНА З КЛІТИНИ ШКІРИ ОТРИМАТИ НОВИЙ ОРГАНІЗМ?

Нобелівська премія з фізіології чи медицини 2012 р.

Щорічна церемонія вручення Нобелівських премій, яка традиційно проходить 10 грудня – у день смерті шведського підприємця, винахідника і філантропа Альфреда Нобеля (1833–1896), засновника Нобелівського фонду, привертає неабияку увагу не лише науковців, а й широкого загалу, адже ця нагорода є беззаперечним свідченням визнання значущості роботи вченого світовою науковою спільнотою. Нобелівську премію з фізіології і медицини в 2012 р. було присуджено за «відкриття можливості перепрограмування зрілих (диференційованих) клітин у плюрипотентні».

Ключові слова: *стовбурові клітини, плюрипотентність, iPS-клітини, Нобелівська премія.*

8 жовтня 2012 р. у Стокгольмі розпочався 111-й Нобелівський тиждень, і традиційно першими було оголошено лауреатів премії з фізіології і медицини – однієї з найпрестижніших нагород у галузі біології. За правилами Нобелівського фонду, імена провідних світових учених, що претендували на цю премію, оприлюднять лише через 50 років. Втім, серед претендентів експерти називали Чарльза Девіда Елліса і Майкла Грюнштейна (США), які займаються вивченням гістонів – протеїнів, що відповідають за тривимірну упаковку молекул ДНК у хромосомах; Річарда О. Хайнса і Ерккі Руослахті (США) та Масатоші Такейчі (Японія), які відкрили молекули клітинної адгезії, а також Франца-Ульріха Хартля (Німеччина) і Артура Горвіча (США), які дослідили механізм укладання молекул протеїнів у певну тривимірну структуру, необхідну для їх функціонування. Однак цьогорічними лауреатами Нобелівської премії з фізіології і медицини (200-м і 201-м за рахунком) стали британець Джон Гердон (John Bertrand Gurdon) із Гердонівського інституту (Gurdon Institute) в Кембриджі та японець Шінья Яманака (Shinya Yamanaka), співробітник Інституту серцево-судинних захворювань Гледстоуна (Gladstone Institute of Cardiovascular Disease), професор Університету Кіото (Kyoto University). Як сказано в офіційному формулюванні Нобелівського комітету, премію присуджено за «відкриття можливості перепрограмування диференційованих клітин у плюрипотентні».



Джон Гердон (1933)

Сэр Джон Гердон (англ. *Sir John Gurdon*) народився 2 жовтня 1933 р. у м. Діппенхол (Велика Британія). Після навчання в Ітонському коледжі він вступив до Крайст-Черч коледжу Оксфордського університету, де спочатку вивчав антикозnavство, але згодом зацікавився зоологією. Після здобуття PhD ступеня Дж. Гердон продовжив наукову діяльність у Каліфорнійському технологічному інституті. Протягом 1962–1971 рр. він працював на кафедрі зоології Оксфордського університету, а в 1971–1983 рр. – у Лабораторії молекулярної біології Кембриджського університету. З 1983 р. і донині він є співробітником кафедри зоології Кембриджського університету. У 1989 р. Дж. Гердон заснував у Кембриджі Інститут клітинної біології та онкології і до 2001 р. обіймав посаду його керівника. Упродовж 1991–1995 рр. був членом Наффілдської ради з біоетики, а в 1994–2002 рр. – магістром Коледжу Магдалени Кембриджського університету.



Яманакa Сін'я (1962)

Шін'я (Сін'я) Яманакa народився 4 вересня 1962 р. в м. Осака (Японія). У 1987 р. він здобув вищу медичну освіту в Університеті Кобе за спеціаль-

ністю «ортопедія». В 1993 р. – одержав ступінь доктора в галузі фармакології у Вищій школі Університету Осаки. Упродовж 1993–1996 рр. Ш. Яманака був співробітником Інституту серцево-судинних захворювань Гледстоуна (Сан-Франциско, США), в 1996–1999 рр. – Медичної школи Університету Осаки, а в 1999–2005 рр. – Інституту науки і технологій Нари (Японія). З 2005 р. він працює в Інституті передових медичних наук в Університеті Кіото (Японія). Сьогодні Шінья Яманака – директор Центру дослідження і застосування іPS-клітин Університету Кіото та провідний дослідник Інституту серцево-судинних захворювань Гледстоуна. У 2009 р. Джон Гердон і Шінья Яманака удостоїлися почесної премії Альберта Ласкера (її ще називають «другою, американською, Нобелівською премією з медицини») в номінації Basic. Престижну ізраїльську премію Вольфа з медицини Дж. Гердон отримав у 1989 р., а Ш. Яманака – в 2011 р. Крім безлічі інших премій, одержаних обома вченими, Ш. Яманака також є лауреатом престижної «технологічної» премії Millennium. У 1995 р. Джон Бертран Гердон здобув титул лицаря-бакалавра, а в 2004 р. кембриджський Інститут клітинної біології та раку при благодійних фондах Wellcome Trust і Cancer Research UK було перейменовано в Гердонівський інститут. Що ж за прорив у науці зробили ці вчені, які належать до різних поколінь, і що означає «перепрограмування дифференційованих клітин у плюрипотентні»?

Кожний організм складається з великої кількості соматичних (нестатевих) клітин, які можуть істотно різнитися за морфологією та функціями, наприклад, клітини нервової та імунної систем, печінки, м'язів, кісток, крові, нирок, волосся та інших тканин чи органів, – усі ці клітини різні, але містять абсолютно однакову генетичну інформацію (мають однакову послідовність основ у ДНК). Як це можливо? Виявляється, що відмінності між соматичними клітинами різних типів зумовлені тим, що в різних типах клітин експресуються різні гени. Як же виникають ці відмінності в експресії генів?

Під час ембріонального розвитку з кожним поділом зиготи – єдиної клітини, з якої розвивається багатоклітинний організм, ці відмінності стають усе помітнішими. Причиною їх виникнення є те, що клітини зародка опиняються в різних умовах: щільність різних речовин у різних ділянках зиготи неоднакова, на клітини в різних ділянках зародка по-різному впливають певні фізичні параметри, з часом самі клітини починають впливати одна на одну, виділяючи ті чи інші біологічно активні речовини. Поступово клітини утворюють три шари – зовнішній (ектодерму), серединний (мезодерму) і внутрішній (ентодерму). Потім і в цих трьох шарах клітини починають усе сильніше відрізнятися одна від одної і врештірешт утворюють органи і тканини організму. Отже, абсолютно недиференційована зигота дає початок термінально диференційованим (тобто цілковито спеціалізованим) клітинам, які вже не можуть ділитися і з часом старіють та відмирають.

Джерелом нових диференційованих клітин є так звані стовбурові кліти-

ни – незрілі клітини, здатні до самовідновлення і розвитку в спеціалізовані клітини організму. Цей термін у 1909 р. запропонував видатний російський учений Олександр Олександрович Максимов. Він передбачив існування таких клітин крові, що здатні дати початок кільком іншим типам клітин. У 1960-х роках канадці Джеймс Тілл і Ернст МакКаллох, досліджуючи процес гемопоезу, вперше виявили стовбурові клітини. В 1981 р. американський біолог Мартін Еванс уперше виділив недиференційовані плюрипотентні стовбурові клітини із зародка миші, за що в 2007 р. був удостоєний Нобелівської премії. В 1998 р. американцям Джону Герхарту і Джеймсу Томпсону вдалося одержати і розмножити культури ембріональних стовбурових клітин, здатних розвиватися в різні зрілі клітини й органи. Між іншим, перша в СРСР наукова конференція, присвячена стовбуровим клітинам, відбулася у Києві у 1977 р. на базі Інституту проблем онкології АН УРСР за ініціативою академіків АН УРСР Р.С. Кавецького та З.А. Бутенко, а одні з перших публікацій у світі з морфології стовбурової клітини також належали українським ученим [1, 2].

Залежно від джерела одержання стовбурові клітини можна розподілити на три групи: ембріональні, які отримують із внутрішньої клітинної маси бластоцисти на ранній стадії розвитку зародка; фетальні – з плодового матеріалу після абортів, та постнатальні, що є стовбуровими клітинами дорослого організму. Використання ембріонів для одержання ембріональних і фетальних стовбурових клітин пов'язане зі значними етичними проблемами. Етичний аспект застосування постнатальних стовбурових клітин не викликає серйозної полеміки, але вони мають меншу потентність.

Найбільше стовбурових клітин у новонароджених немовлят; з віком їх число поступово зменшується, однак вони продовжують функціонувати навіть у глибокій старості. Для кожної тканини існує депо стовбурових клітин, їхня кількість пропорційна швидкості оновлення клітин цієї тканини, тобто стовбурових клітин шкіри набагато більше, ніж стовбурових клітин нервової системи.

Найбільш універсальні стовбурові клітини, наприклад зигота і бластомери – клітини, що утворилися під час кількох перших поділів зиготи, можуть дати початок цілому організму. Такі клітини називають тотипотентними стовбуровими клітинами. Менш універсальними є плюрипотентні стовбурові клітини, що утворюються в декількох наступних зародкових поділах (до початку поділу на зародкові листки), – з них можуть виникнути всі клітини організму, крім плаценти. Спеціалізовані мультипотентні стовбурові клітини можуть започаткувати клітини різних типів, проте не всіх. Поступове диференціювання нащадків мультипотентних клітин приводить до появи олігопотентних (тих, з яких розвивається лише невелика кількість типів клітин) і уніпотентних (що дають початок тільки одному типу) клітин.

Отже, в кожному організмі під час розвитку відбувається процес поступового диференціювання клітин і втрати їхньої поліпотентності і, як вважа-

ли раніше, шляху назад немає. Однак Джон Гердон і Шінья Яманака завдяки своїй наполегливій праці довели, що це не так, за що вони власне й отримали Нобелівську премію.

Експерименти в галузі клонування ще в 1914 р. проводив німецький учений Ганс Шпеман, який уперше пересадив ядро з однієї клітини до іншої. У 1940-х роках російський ембріолог Георгій Вікторович Лопашов розробив метод пересадження клітинних ядер у яйцеклітину жаби, однак у числі інших радянських дослідників він зазнав переслідувань з боку влади і не зміг продовжити цю роботу. Джон Гердон удосконалив методику Г.В. Лопашова і розвинув дослідження трансплантації ядер у клітинах бластул, проведені Р. Бріггсом і Т. Кінгом у 1952 р. Робота, виконана Дж. Гердоном в Оксфордському університеті в 1958 р. і опублікована в 1962 р., давно вже стала класичною і наводиться в будь-якому серйозному підручнику з ембріології [3].

Метою експерименту Гердона було з'ясувати, чи несе ядро диференційованої клітини достатньо інформації, щоб дати початок новому організму. Для цього він зруйнував опроміненням ядро яйцеклітини шпоркової жаби (*Xenopus laevis*) і пересадив у таку яйцеклітину ядро диференційованої клітини (з епітелію кишечника пуголовка). Подібні експерименти проводили раніше й інші дослідники, проте саме Дж. Гердону вдалося одержати з такої «химерної» яйцеклітини здорового пуголовка. Більше того, у двох відсотках випадків пуголовки перетворювалися на дорослих жаб.

Цим експериментом було доведено, що геном соматичної клітини містить усю інформацію, яка є в яйцеклітині, а отже, диференціювання клітин не пов'язане з деградацією частини генів. Результати роботи Дж. Гердона спочатку були сприйняті зі скептицизмом, але після підтвердження вони докорінно змінили тогочасні уявлення про диференціювання клітин: виявилось, що диференційована клітина може відновити плюрипотентність, тобто процес диференціювання може бути оберненим. Відкриття Дж. Гердона спричинило лавину досліджень. З цього експерименту, зокрема, беруть початок усі роботи з клонування тварин. До речі, термін «клон» уперше використав відносно тварин британський учений Джон Холдейн у 1963 р., описуючи результати Дж. Гердона.

Подальші роботи Джона Гердона були присвячені дослідженню міжклітинних сигнальних факторів, задіяних у диференціюванні клітин, а також вивченню механізмів відновлення плюрипотентності в експериментах із трансплантації ядер, зокрема, ролі метилування ДНК в цьому процесі.

Цікавим збігом є той факт, що в 1962 р., коли Дж. Гердон опублікував свою «нобелівську» статтю, народився Шінья Яманака, який через 40 років зробив наступний революційний крок у дослідженнях, розпочатих Дж. Гердоном.

Експерименти Джона Гердона з клонування жаб і народження в 1996 р. вівці Доллі – першого ссавця, клонованого зі зрілої соматичної клітини [4], довели, що соматичні клітини можуть перетворитися на ембріональні стовбурові

в разі перенесення генетичного матеріалу соматичної клітини в незапліднене яйце, що якимось загадковим чином повертає хромосоми до вихідного стану, в якому вони перебували у щойно заплідненій яйцеклітині. Однак залишалося невідомим, які чинники в яйці зумовлюють цей процес і чи можливо перепрограмувати диференційовані соматичні клітини в плюрипотентні без використання яйця.

У 2006 р. Ш. Яманак зумів перетворити клітину шкіри (диференційований мишачий фібробласт) на плюрипотентну стовбурову клітину без пересадження ядра [5]. Одержані ним клітини назвали індукованими плюрипотентними стовбуровими клітинами (iPSC). Як же вдалося це зробити?

З часів експериментів Гердона було розроблено методи генної інженерії, що дали змогу вставляти в клітину ген, який успішно в ній експресувався, і таким чином відбувався синтез протеїну, кодованого цим геном. Одним зі способів доставки гена в клітину є використання вірусів (наприклад, ретровірусів), у яких частина генетичного матеріалу замінена на гени необхідних протеїнів. Після зараження клітини цим вірусом відбувається вбудовування вірусної ДНК в геном клітини і синтез відповідних протеїнів, які, у свою чергу, можуть впливати на фізіологічні процеси в клітині й експресію інших генів. Завдяки створенню таких методик і стало можливим одержання iPSC.

Шінья Яманак займався вивченням механізмів підтримання плюрипотентності в ембріональних стовбурових клітинах (ЕСК) миші. Він виявив понад 1000 генів, що характеризувалися підвищеною активністю в ЕСК, і для дослідження їхньої ролі вирішив вставити їх у різних комбінаціях в диференційовані клітини. Звичайно, перевірити всі комбінації було неможливо, тим більше, що спрацювати могла будь-яка з них. Тому пошук обмежили кількома десятками генів, найбільш імовірних теоретично. І ось після тривалих експериментів Ш. Яманак довів, що для перепрограмування диференційованої клітини в плюрипотентну стовбурову достатньо підвищення експресії всього чотирьох генів: Oct3/4, Sox2, Klf4 і c-Myc. Крім того, він показав, що одержані плюрипотентні стовбурові клітини можна змусити знову диференціюватися в клітини різних тканин. У 2007 р. Ш. Яманак отримав повністю епігенетично перепрограмовані iPS-клітини миші, з яких вдалося виростити дорослих особин [6]. У 2009 р. інші дослідники одержали тетраплоїдні iPS-клітини, що за своїми властивостями більше нагадували ЕСК і також були здатні розвинути в дорослих мишей [7].

Після того, як Ш. Яманак отримав позитивні результати в експериментах з клітинами мишей, він випробував цю методику для одержання iPSC із клітин шкіри людини. Паралельно над цією проблемою працювала група Джеймса Томсона з Вісконсину (Медісон, США). Лабораторії Яманак і Томсона були першими, які одержали iPS-клітини людини [8, 9]. Для цього Ш. Яманак скористався комбінацією з 4 генів, яку він раніше застосовував для отримання iPS-клітин миші (Myc, Oct4, Sox2 та Klf4), тоді як Дж. Томсон використав

дещо іншу комбінацію (Lin28, Nanog, Oct4 та Sox2). Певний внесок у виконання цієї роботи зробив український учений Максим Водяник, який працював у лабораторії Дж. Томсона. Він по чинав свої дослідження з моноканальних антитіл проти фактора некрозу пухлин людини в Інституті педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України.

Відкриття Дж. Гердона і Ш. Яманаки було справжнім проривом у розумінні механізму диференціювання клітин. Воно надало дослідникам фантастичні можливості та відкрило значні перспективи застосування іPSC-клітин у багатьох галузях медицини. Звичайно, перше, що спадає на думку, – можливість використовувати іPSC для відновлення старих та ушкоджених органів і тканин. Якщо буде розроблено методику штучного «вирощування» тканин людського тіла, відбудеться революція у трансплантології, адже клітини, одержані з іPSC, генетично ідентичні клітинам певного організму і не спричиняють імунне відторгнення трансплантатів. Такі клітини можна застосовувати для боротьби з дегенеративними захворюваннями, наприклад із хворобою Паркінсона й діабетом I типу, для підвищення ефективності операцій на серці та з видалення пухлин (зокрема, підшлункової залози чи печінки) і, звичайно, для лікування опіків, коли успішна трансплантація шкіри є чи не єдиним шансом на порятунок. Крім того, раніше робота зі стовбуровими клітинами людини викликала етичні проблеми і в багатьох країнах була або заборонена, або пов'язана з серйозними юридичними труднощами через те, що єдиним джерелом цих клітин були людські ембріони, які знищували для виділення ЕСК. Ш. Яманака відкрив спосіб одержання плюрипотентних стовбурових клітин у будь-якій кількості і зняв ці обмеження. Однак поки що рано говорити про припинення використання ЕСК, оскільки існує багато перешкод, які необхідно подолати на шляху до повного розуміння явища плюрипотентності й отримання іPSC-клітин, придатних для лікування людей.

Річ у тім, що процедури, які використовують для перепрограмування клітин, можуть спричинювати мутації або інші геномні порушення, що робить їх непридатними для клітинної терапії. З метою введення генів у геном клітин при одержанні іPSC застосовують ретровіруси, які вставляють ці гени навмання, іноді зумовлюючи мутації, що перетворюють нормальні клітини на зло якісні. Один із генів (с-Мус), який використав Ш. Яманака, насправді є геном раку. В його експериментах 20% мишей, що розвинулися з іPSC-клітин, захворіли на рак. Тому впродовж останніх років було розпочато дослідження, які в майбутньому дозволять зробити використання клітин, одержаних з іPSC, безпечним для лікування пацієнтів. У 2008 р. в лабораторії Ш. Яманаки було отримано іPSC-клітини без використання вірусних векторів, що інтегруються в ДНК [10]. Нині триває розроблення нових методик одержання іPSC-клітин за допомогою не ретровірусів, а хімічних реактивів або більш безпечних вірусів.

На сьогодні клітини, отримані з іPSC, ще не придатні для заміни ушкоджених клітин чи тканин у пацієнтів, однак вони є ідеальними як модельна

система для вивчення причин виникнення захворювань, розроблення методів їх лікування та нових медичних препаратів. Наприклад, дослідники можуть одержати iPSC із клітин людини з хворобою Альцгеймера і перетворити їх на нейрони в чашці Петрі (такий підхід ще називають «захворювання в чашці Петрі»). Це дозволяє досліджувати патогенез і розробляти методи профілактики та лікування цього захворювання. iPSC можна також використати для токсикологічного тестування та підвищення ефективності ліків. Крім того, можна проводити скринінг лікарських препаратів і обирати найбільш ефективне й економічно обґрунтоване лікування для кожного конкретного пацієнта.

Сьогодні вже одержано клітинні моделі різних захворювань: аміотрофічного латерального склерозу (ALS), спінальної м'язової атрофії (SMA), сімейної гіперхолестеринемії, деяких серцево-судинних захворювань (наприклад, синдрому Тімоті) [11]. Використання моделей, оснований на iPSC-клітинах, дозволяє з'ясувати природу хвороби на молекулярному рівні. Наприклад, вивчення сімейної дисаутономії на такій моделі дало змогу відкрити новий фактор – кінетин, який відіграє важливу роль у виникненні цього захворювання [12]. Дослідження останніх років спрямовані на з'ясування механізму перепрограмування соматичних клітин в iPSC. Показано, що під час такого перепрограмування відбувається стирання соматичних епігенетичних підписів, які представлені метилуванням ДНК або модифікацією гістонів, у локусі плюрипотентності і створення альтернативних епігенетичних міток ембріональних стовбурових клітин. Зокрема, було встановлено, що для одержання iPSC два фактори, Pcp1 і Tet2, мають реалізувати такі епігенетичні модифікації в локусах Nanog та Esrrb [13].

Звичайно, розроблення ефективних і безпечних методик перетворення соматичних клітин на плюрипотентні потребує значних зусиль і подальших тривалих досліджень, однак роботи останніх років дають надію, що досягнення успіху в цьому напрямі є можливим і навіть досить швидким.

WHAT'S NEW IN STEM CELL RESEARCH OR IS IT POSSIBLE TO GET A NEW ORGANISM FROM SKIN CELLS?

The annual ceremony of the Nobel Prizes awarding, which traditionally takes place on December 10 – the day when Swedish entrepreneur, inventor and philanthropist, the founder of Nobel Foundation Alfred Bernhard Nobel (1833–1896) passed away, usually attracts a lot of attention – of scientific community but also of general publics.

This happens because the Nobel Prize is by all means the doubtless recognition of the Prize winner's contribution into the world science. The Nobel Prize in

Physiology or Medicine 2012 was awarded «for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent».

Keywords: *stem cells, pluripotency, iPS-cells, Nobel Prize.*

ПОСИЛАННЯ

1. Butenko Z.A., Komissarenko S.V., Gruzov M.A., Khomenko B.M. Immunoelectron-microscopy of the bone marrow mononuclears labeling with rabbit anti-mouse brain serum using peroxidase-anti-peroxidase method // *Blut.* – 1983. – V. 47, N. 6. – P. 343–349.
2. Зак К.П., Бутенко З.А., Комиссаренко С.В. и др. Ульт раструктура мононуклеаров костного мозга, маркированных антистволовоклеточной сыво – рот кой с помощью РАР-метода // *Гематология и трансфузиология.* – 1983. – Т. 28, № 2. – С. 38–42.
3. Gurdon J.B. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles // *J. Embryol. Exp. Morphol.* – 1962. – N. 10. – P. 622–640.
4. Wilmut I., Schnieke A.E., McWhir J. et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells // *Nature.* – 1997. – V. 385, N. 6619. – P. 810–813.
5. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell.* – 2006. – N. 126. – P. 663–676.
6. Okita K., Ichisaka T., Yamanaka S. Generation of germ line-competent induced pluripotent stem cells // *Nature.* – 2007. – V. 448. – P. 313–317.
7. Zhao X.Y., Li W., Lv Z. et al. iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation // *Nature.* – 2009. – V. 461, N. 7260. – P. 86–90.
8. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M. et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // *Cell.* – 2007. – V. 131, N. 5. – P. 861–872.
9. Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K. et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells // *Science.* – 2007. – V. 318, N. 5858. – P. 1917–1920.
10. Okita K., Nakagawa M., Hyenjong H. et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors // *Science.* – 2008. – V. 322, N. 5903. – P. 949–953.
11. Onder T.T., Daley G.Q. New lessons learned from disease modeling with induced pluripotent stem cells // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2012. – V. 22, N. 5. – P. 500–508.
12. Lee G., Papapetrou E.P., Kim H. et al. Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs // *Nature.* – 2009. – V. 461, N. 7262. – P. 402–406.
13. Doege C.A., Inoue K., Yamashita T. et al. Early-stage epigenetic modification during somatic cell reprogramming by Parp1 and Tet2 // *Nature.* – 2012. – V. 488, N. 7413. – P. 652–655.

С. І. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 0372-6436. Вісн. НАН України, 2013, № 1

НАВИЩО ПОТРІБНІ РЕЦЕПТОРНІ ПРОТЕЇНИ НА МЕМБРАНАХ КЛІТИН, АБО ЯК РІЗНІ КЛІТИНИ ОРГАНІЗМУ СПРИЙМАЮТЬ НАВКОЛИШНЄ СЕРЕДОВИЩЕ?

Нобелівська премія з хімії 2012 р.

Лауреатами Нобелівської премії з хімії 2012 року стали американські вчені Роберт Лефковіц і Брайан Кобилка за «дослідження рецепторів, зв'язаних з G-протеїнами» (GPCR). GPC-рецептори на поверхні спеціалізованих клітин виконують роль структур розпізнавання специфічних сигналів із середовища, що оточує клітину. Взаємодією з різноманітними позаклітинними ефекторами: гормонами, нейромедіаторами, біоактивними пептидами, іонами, ліками тощо, ці рецептори контролюють велику кількість надзвичайно важливих для функціонування організму процесів. GPCR – це родина подібних за структурною організацією та функцією рецепторів мембран еукаріотичних клітин, які мають сім трансмембранних доменів і передають усередину клітини сигнал завдяки активації GTP-зв'язаних протеїнів (G-протеїнів). Останні активують каскад внутрішньоклітинних реакцій, наслідком яких є відповідь клітини на подразник (чи певний фізіологічний ефект). Дослідження Р. Лефковіца і Б. Кобилки стали фундаментальним внеском у визначення просторової структури GPC-рецепторів та вивчення механізмів їхнього функціонування.

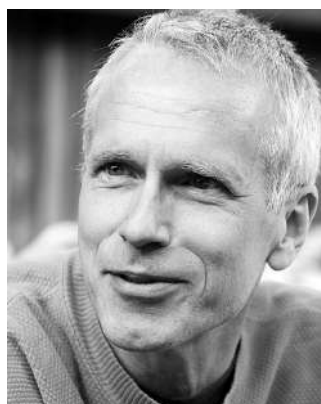
Ключові слова: G-протеїни, рецептори GPCR, Нобелівська премія, Лефковіц, Кобилка.

Сьогодні найцікавіші та найперспективніші наукові роботи виконуються, як правило, на стику або, правильніше, «на перекриттях» традиційних дисциплін, однак Нобелівські премії досі присуджують у чітко розмежованих галузях медицини чи фізіології, фізики та хімії. Намагаючись утримуватися в цих жорстких рамках, Нобелівський комітет усе частіше призначає премію з хімії за досягнення в галузі біохімії, що безпосередньо стосуються фізіології та медицини. Так, 10 жовтня 2012 р. було оголошено, що цьогорічну Нобелівську премію з хімії отримали два американські професори – Роберт Лефковіц з Університету Д'юка в Північній Кароліні та Брайан Кобилка зі Стенфордського університету в Каліфорнії – за дослідження рецепторів, зв'язаних з G-протеїнами (GPCR – G-protein-coupled receptors). Обидва вчені мають медичну освіту, а за відкриття та вивчення самих G-білків у 1994 р. Альфреду Гілману та Мартіну Родбеллу було присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини.



Роберт Лефковіц (1943)

Роберт Лефковіц (англ. *Robert Lefkowitz*) народився в 1943 р. у Нью-Йорку в родині єврейських емігрантів з Польщі. У 1962 р. він здобув ступінь бакалавра мистецтв у Колумбійському коледжі при Колумбійському університеті Нью-Йорка, а в 1966 р. у Коледжі загальної терапії та хірургії при тому ж Університеті – ступінь доктора медицини (MD). З 1968 по 1970 р. Р. Лефковіц працював у системі Національних інститутів здоров'я та в Головному госпіталі Массачусетсу в Бостоні (MGH), у 1973–1976 рр. – в Американській кардіологічній асоціації (American Heart Association). З 1973 р. він співробітник Університету Д'юка, а з 1976 р. – Медичного інституту Говарда Х'юза. У 2007 р. Р. Лефковіц був удостоєний Національної медалі науки (National Medal of Science), яку вручають за указом президента США, й отримав азіатський аналог Нобелівської премії – премію Шоу (Shaw Prize).



Брайан Кобилка (1955)

Брайан Кобилка (англ. *Brian Kobilka*) народився в 1955 р. у штаті Міннесота в родині з німецько-польським корінням. Він здобув ступінь бакалавра

з біології та хімії в Міннесотському університеті, потім ступінь доктора медицини (MD) на медичному факультеті Єльського університету. Після закінчення інтернатури у Вашингтонському університеті працював у лабораторії Р. Лефковіца, а в 1987–2003 рр. – у Медичному інституті Говарда Х'юза. Нині Б. Кобилка керує лабораторією в Стенфордському університеті. У 2007 р. журнал «Science» назвав його дослідження структури GPCR одним із проривів року.

GPC-рецептори – це ціла родина подібних за структурною організацією та функцією рецепторів мембран еукаріотичних клітин, які мають сім трансмембранних α -спі ралізованих доменів і які передають усередину відповідної клітини сигнал завдяки активації GTPзв'язаних протеїнів (G-про теїнів), що запускають каскад внутрішньоклітинних реакцій, наслідком яких є відповідь клітини на певний подразник (чи певний фізіологічний ефект). GPCR називають іще серпентино вими рецепторами, оскільки на схемі перетинання плазматичної мембрани клітини GPCR протеїнами розміщення доменів GPCR має «змісподібний» характер. N-кінцевий сегмент рецептора знаходиться на зовнішній стороні плазматичної мембрани клітини, а C-кінцевий – зорієнтований усередину клітини. У геномі людини знайдено близько 800 генів, що кодують різні GPCR. Функція 150 з них залишається невідомою, решта – розпізнають, тобто специфічно взаємодіють з різноманітними лігандами: гормонами, нейромедіаторами, біоактивними пептидами, іонами тощо. Зокрема, ці рецептори реагують на такі біологічно активні речовини, як хемокіни, гістамін, серотонін, адреналін, дофамін, опіоїди, канабіноїди, кофеїн і багато інших. Тисячі одорантних рецепторів допомагають ссавцям розпізнавати запахи. Отже, GPCR на поверхні спеціалізованих клітин виконують роль структур розпізнавання специфічних сигналів із середовища, що оточує клітину.

Велика кількість надзвичайно важливих для функціонування організму процесів контролюються GPCR, наприклад, регулювання кров'яного тиску та серцебиття, реагування на небезпеку, відчуття болю чи ейфорії, сприйняття зорових образів або запахів, ембріональний розвиток, навчання і пам'ять тощо. Порушення у функціонуванні GPCR спостерігаються під час багатьох тяжких захворювань, таких як діабет, сліпота, алергія, депресія, серцево-судинні дефекти, деякі форми злоякісного росту. На фармацевтичному ринку від третини до половини всіх ліків становлять препарати, дія яких спрямована на GPCR. Тому дослідження структури цих рецепторів і механізмів передавання ними сигналів у клітинах-мішенях важливі для глибшого розуміння причин багатьох захворювань і створення ефективних ліків з мінімальною побічною дією.

Вивчення GPC-рецепторів розпочалося ще в XIX ст., точніше в 1870 р., коли німецький учений Вільгельм Кюне виявив і виділив родопсин – рецептор, що реагує на світло. Подальше дослідження механізму регулювання скорочення м'язових клітин під впливом певних речовин дало змогу на початку

70-х років ХХ ст. дійти висновку, що існує деяка рецепторна субстанція, яка реагує на позаклітинні молекули і передає сигнали всередину клітини.

Метою роботи Роберта Лефковіца і став пошук цієї рецепторної субстанції, для чого він використав радіоактивно мічений адреналін. На той момент про клітинні рецептори було відомо вже досить багато. У 1960-х рр. було виявлено, що дія адреналіну на клітини опосередковується особливим типом протеїнів – G-протеїнами, які здатні гідролізувати гуанозинтрифосфат (GTP), чим викликають у клітині певні каскади реакцій. Однак як саме це відбувається, залишалось невідомим. На початку 70-х років кілька GPC-рецепторів було ідентифіковано, проте виділити й дослідити їхню структуру (за винятком родопсину) було неможливо через край малу їх кількість на клітинах.

Після 10 років рутинних експериментів з радіоактивно міченим адреналіном у 1980 р. Р. Лефковіц і його команда запропонували найімовірніший механізм дії адреналінових рецепторів – «теорію трійчастого комплексу». За цією теорією, з внутрішнього боку мембрани до адренорецептора, що міститься в мембрані клітини, прилягає G-протеїн, який складається з трьох субодиниць – α , β , γ – і зв'язаний з молекулою гуанозиндифосфату (GDP). У разі зв'язування адреналіну з рецептором в останньому відбуваються складні конформаційні перебудови, що зумовлюють спочатку міцне приєднання G-протеїну, а потім його активацію та відокремлення. Під час активації молекула гуанозиндифосфату (GDP) фосфорилується, утворюючи молекулу гуанозинтрифосфату (GTP), і G-протеїн розпадається на дві частини: α -субодиниця–GTP і β -субодиниця– γ -субодиниця, які активують вторинні посередники і викликають каскади реакцій, що змінюють метаболізм клітини. Потім α -субодиниця гідролізує GTP до GDP, деактивується, об'єднується з β - γ -димером, і цілий G-протеїн знову приєднується до адреналінового рецептора.

Для того щоб з'ясувати, як адреналіновий рецептор зв'язується з лігандом, як саме відбувається активація G-білка, потрібно було одержати рецептор у значній кількості, знайшовши його ген і клонувавши його. Це дуже складне на той час завдання Р. Лефковіц поставив перед Брайаном Кобилкою – молодим співробітником своєї лабораторії. В 1986 р. Б. Кобилка разом з колегами частинами розшифрував амінокислотну послідовність β -адренорецептора, по шматочках зібрав цілий ген, зміг його клонувати і навчився виділяти рецептор у великих кількостях.

Виявилось, що адренорецептор складається із семи трансмембранних α -спіралей і дуже подібний до родопсину, структуру якого було досліджено завдяки роботам кількох лабораторій, зокрема радянських учених під керівництвом академіка Ю.А. Овчиннікова. Це дозволило зробити припущення, що за принципом трійчастого комплексу працюють не лише β -адренорецептор і родопсин, а й більша частина інших, відомих на той час, рецепторів. Така гіпотеза згодом підтвердилася, і стало зрозуміло, що передавання сигналів за допомогою GPCR є універсальним механізмом «спілкування» клітин з іншими

клітинами та навколишнім середовищем. Надзвичайна гнучкість реагування клітин на зміни навколишнього середовища (зв'язування рецептора з лігандом може викликати абсолютно різні реакції) пояснювалась різним субодичинним складом G-протеїнів і різним набором вторинних посередників.

Для вивчення механізму роботи GPCR необхідно було добути інформацію про їхню просторову структуру за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Однак тривалий час це не вдавалося зробити, незважаючи на наполегливу працю багатьох лабораторій світу, оскільки GPC-рецептори є жиророзчинними і за звичайних умов не піддаються кристалізації. У 2000 р. Кржиштоф Пальчевський та його співробітник Тетсуї Окада з Університету Кейс Вестерн Резерв (Case Western Reserve University) у Клівленді (США) успішно здійснили рентгеноструктурний аналіз родопсину [1], однак структуру адренергічного рецептора людини Брайану Кобилці та Рею Стівенсу вдалося одержати лише в 2007 р. [2–4]. Вагомий внесок у цю роботу зробив Вадим Черезов із лабораторії Рея Стівенса. Він оптимізував умови для кристалізації рецептора в ліпідній кубічній фазі з використанням холестерину. В 2007–2012 рр. у лабораторіях Б. Кобилки і Р. Стівенса було визначено структури 15 різних GPCR, у тому числі опіїдних рецепторів, що відкривало можливості для розроблення нових лікарських препаратів: знеболювальних засобів, антидепресантів, ліків для боротьби з наркозалежністю та відчуттям тривоги. Однак мрією Брайана Кобилки було з'ясувати структуру комплексу активованого β -ад ренорецептора з G-протеїном у момент його активації, щоб мати повне уявлення про механізм дії цього рецептора. І ось у 2011 р., зав дяки застосуванню методів молекулярної інженерії та стабілізації протеїну антитілами, Б. Кобилці вдалося кристалізувати сигнальний комплекс між активованим β -адренорецептором і G-протеїном, а також у співпраці з Роджером Сунахара з Мічиганського університету в Анн Арбор визначити структуру комплексу, що дало можливість докладніше розглянути процес передавання сигналу від рецептора до G-протеїну [5].

Таким чином, завдяки багаторічним зусиллям Р. Лефковіца, Б. Кобилки та інших учених, людство дізналося про існування унікального сімейства рецепторів, зв'язаних з G-протеїнами, які контролюють більшість життєво важливих процесів в організмі людини і тварин. Структурні дослідження останніх п'яти років розкрили особливості розпізнавання лігандів цими рецепторами та передавання сигналів до G-протеїнів. Однак, як завжди буває в науці, визначне відкриття, даючи відповідь на одне питання, порушує низку інших. Ученим іще належить з'ясувати, завдяки яким відмінностям у будові цих рецепторів вони здатні розпізнавати різні ліганди, якими є особливості сигнальних каскадів від різних типів лігандів, яке значення має димеризація цих рецепторів тощо. Тому до GPCR нині прикута увага багатьох дослідників у всьому світі.

Лабораторія Брайана Кобилки вивчає фізіологічну роль і механізм дії різних типів адренергічних рецепторів з використанням ліній нокаутних мишей,

позбавлених певного рецептора внаслідок штучного видалення відповідного гена, що кодує той чи інший тип рецептора. Одержані дані можуть бути корисними, зокрема для розроблення нових підходів у лікуванні серцевої недостатності в людини. Лабораторія Роберта Лефковіца вивчає механізми зміни функціонування рецепторів під впливом лігандів, з якими вони взаємодіють (гормонів, ліків тощо), тобто природу явища десенсибілізації рецепторів, яке зумовлює стійкість до дії медичних препаратів або зниження їхньої ефективності з часом. Р. Лефковіц зі співробітниками відкрили низку протеїнів, що спричинюють десенсибілізацію рецепторів: по-перше, це кінази рецепторів, зв'язаних з G-протеїнами (GRKs) [6], які фосфорилують активовані рецептори, змінюючи тим самим їхню структуру; по-друге – арестини, що зв'язують фосфорильовані рецептори, перешкоджаючи їх нормальному функціонуванню [7]. Виявилось, що ці протеїни не лише зумовлюють десенсибілізацію рецепторів (GPCR), а й виконують функції сигнальних протеїнів, запускаючи каскад реакцій під час блокування активації G-протеїну рецептором. Значення цього каскаду ще маловідоме й потребує подальших досліджень.

Розуміння механізму дії арестинів і GRKs може сприяти розробленню нових ліків і нових методів лікування захворювань людини. Сьогодні для терапії серцево-судинних захворювань найчастіше використовують блокатори двох типів GPCR: β -адренергічних та ангіотензинових рецепторів, які запобігають небезпечній гіперстимуляції цих рецепторів і виникненню внаслідок цього гіпертонії, стенокардії або серцевої недостатності. Однак такі блокатори повністю гальмують активність рецепторів, що спричинює небажані побічні ефекти. Натомість запуск каскаду арестинів дає змогу досягти більш гнучкої регуляції їхньої активності.

Відкриття, відзначені 2012 року Нобелівськими преміями з хімії, а також з фізіології та медицини, можливо, вже в недалекому майбутньому приведуть до появи медицини нового покоління, коли безпечні ліки добиратимуть для кожного конкретного пацієнта після тестувань на клітинних моделях, одержаних з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC), та згідно з генетичною інформацією про його GPCR. Результати досліджень нобелівських лауреатів дають надію на те, що багато невиліковних на сьогодні захворювань буде переможено, і, хто знає, можливо, давня мрія людства про вічну молодість і безсмертя виявиться не такою вже й нездійсненою.

RECEPTOR PROTEINS ON CELL MEMBRANE – WHAT ARE THEY FOR, OR HOW DIFFERENT CELLS OF THE ORGANISM PERCEIVE THE ENVIRONMENT?

Nobel Prizes 2012 in Chemistry were awarded to two American scientists – Brian K. Kobilka and Robert J. Lefkowitz for their work on «understanding how G-protein-coupled receptors (GPCR) function». GPC-receptors on the cell surface play crucial role in specific signals recognition from the cell surrounding environment. Interacting with various extracellular effector molecules, as for example: hormones, neurotransmitters, bioactive peptides, ions, drugs etc, they control extremely large quantity of the most vital processes in the organism. GPCR is a family of eukaryotic cell plasma membrane protein receptors, which share common structure (have seven transmembrane domains) and which transmit a specific signal into the cell, due to the activation of GTP-binding proteins (G-proteins). The latter activate a cascade of intracellular signals resulting in cell response to ligand binding to GPCR (or to the specific physiological effect). B. Kobilka and R. Lefkowitz made fundamental contribution into the research of GPCR function and conformational structure.

ПОСИЛАННЯ

1. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T. et al. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor // *Science*. – 2000. – V. 289, N 5480. – P. 739–745.
2. Rasmussen S.G., Choi H.J., Rosenbaum D.M. et al. Crystal structure of the human β_2 adrenergic G-protein-coupled receptor // *Nature*. – 2007. – V. 450, N 7168. – P. 383–387.
3. Rosenbaum D.M., Cherezov V., Hanson M.A. et al. GPCR engineering yields high-resolution structural insights into β_2 -adrenergic receptor function // *Science*. – 2007. – V. 318, N 5854. – P. 1266–1273.
4. Cherezov V., Rosenbaum D.M., Hanson M.A. et al. High-resolution crystal structure of an engineered human β_2 -adrenergic G protein-coupled receptor // *Science*. – 2007. – V. 318, N 5854. – P. 1258–1265.
5. Rasmussen S.G.F., DeVree B.T., Zou Y. et al. Crystal structure of the β_2 adrenergic receptor – Gs protein complex // *Nature*. – 2011. – V. 477, N 7366. – P. 549–555.
6. Premont R.T., Koch W.J., Inglese J., Lefkowitz R.J. Identification, purification, and characterization of GRK5, a member of the family of G protein-coupled receptor kinases // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269, N 9. – P. 6832–6841.
7. Benovic J.L., Kühn H., Weyand I. et al. Functional desensitization of the isolated beta-adrenergic receptor by the beta-adrenergic receptor kinase: potential role of an analog of the retinal protein arrestin (48-kDa protein) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – V. 84, N 24. – P. 8879–8882.

C. I. Романюк, С. В. Комісаренко.

ISSN 0372-6436. Вісн. НАН України, 2013, № 2

ЯК КЛІТИНА ТРАНСПОРТУЄ СИНТЕЗОВАНІ РЕЧОВИНИ, АБО ЧИ СПРАВДІ НЕ МОЖНА ЗМІНИТИ МІСЦЕ І ЧАС ЗУСТРІЧІ «ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО ВАНТАЖУ»

Нобелівська премія з фізіології чи медицини 2013 р.

Лауреатами Нобелівської премії в галузі фізіології і медицини 2013 року стали американці Дж. Ротман і Р. Шекман та німець Т. Зюдгоф з формулюванням Нобелівського комітету «за фундаментальні відкриття механізму регулювання везикулярного трафіку – основної транспортної системи клітин».

Ключові слова: *везикулярний трафік, Нобелівська премія, Дж.Ротман, Р. Шекман, Т. Зюдгоф.*

112-й нобелівський тиждень у Стокгольмі розпочався 7 жовтня 2013 р. з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівської премії з фізіології та медицини – найпрестижнішої нагороди в галузі біології. Напередодні цієї події компанія Thompson Reuters на основі аналізу власної бази даних Web of Science виокремила три групи дослідників – імовірних кандидатів на звання нобелівських лауреатів.

По-перше, на премію претендували Ховард Седар (Howard Cedar), Аарон Разін (Aharon Razin) та Адріан Берд (Adrian P. Bird) за роботу з вивчення ролі метилування ДНК в регуляції експресії генів, що відкриває нові можливості для подолання різних захворювань, зокрема злоякісного росту, хвороб Альцгеймера та Паркінсона.

По-друге, кандидатами на премію називали Деніела Кліонські (Daniel Klionsky), Нобору Мізусіма (Noboru Mizushima) і Йосінорі Осумі (Yoshinori Ohsumi) за їх дослідження в галузі деградації клітин і аутофагії («самопоїдання» клітин). По-третє, Нобелівську премію міг би отримати хтось із видатних учених-онкологів – Денніс Слемон (Dennis J. Slamon), Роберт Вайнберг (Robert A. Weinberg), Девід Лейн (David C. Lane), Пітер Холл (Peter Hall), Берт Фогельштейн (Bert Vogelstein) або Наполеон Феррара (Napoleone Ferrara) за дослідження молекулярних механізмів виникнення раку, а також Джозеф Шлессінджер (Joseph Schlessinger) і Чарльз Соєрс (Charles L. Sawyers) за створення вискоєфективних і специфічних протиракових препаратів «Сунітиніб» та «Іматиніб» (Glivec). Крім того, на думку експертів, на премію заслуговували автори досліджень з вивчення гістонів – протеїнів, необхідних для правильного просторового укладання молекул ДНК; коротких молекул рибонуклеїнової кислоти (мікро-РНК), які відіграють важливу роль у регуляції роботи генів; механізмів контролю правильного укладання білкових молекул.

Однак, усупереч прогнозам, Нобелівський комітет вирішив удостоїти нагороди вчених, які досліджували механізми міжклітинних і внутрішньоклі-

тинних взаємодій. Цьогорічними лауреатами Нобелівської премії з фізіології та медицини стали троє вчених (202—204 за переліком): двоє американців – Ренді Шекман (Randy W. Schekman) і Джеймс Ротман (James E. Rothman) та німець Томас Зюдгоф (Thomas C. Südhof). За традицією, секретар Нобелівської асамблеї при Каролінському інституті в Стокгольмі Гьоран Ханссон (Göran K. Hansson) п'ятьма мовами оголосив мотивацію цього рішення. Вчені були удостоєні цієї престижної нагороди «за фундаментальні відкриття механізму регулювання везикулярного трафіку – основної транспортної системи клітин» [1]. Розмір Нобелівської премії цього року становив 8 млн шведських крон (приблизно 1,1 млн доларів США). Церемонія нагородження лауреатів відбулася у Стокгольмі 10 грудня, в день смерті засновника премії, шведського підприємця й винахідника Альфреда Нобеля (1833—1896).

Журналісти, присутні на церемонії оголошення лауреатів, були щиро здивовані рішенням Нобелівського комітету, оскільки практичне значення цих відкриттів не здавалося достатньо вагомим широкому загалу. Представники Нобелівського комітету звернулися до журналістів, не приховуючи розчарування з цього приводу: «Ви нагадуєте шведських студентів-першокурсників. Дивно, що ще не запитали, чи буде ця тема на іспиті». Насправді Нобелівською премією відзначили цілий ряд фундаментальних відкриттів, які допомогли з'ясувати, як саме у клітині досягається неймовірна точність транспортування молекул у певне місце й у визначений час. Хто ж ці люди – цьогорічні лауреати Нобелівської премії – та які їх основні наукові досягнення?



Ренді Вейн Шекман (1948)

65-річний професор біохімії Каліфорнійського університету в Берклі **Ренді Вейн Шекман** (англ. Randy Wayne Schekman) народився 30 грудня 1948 р. у

столиці штату Міннесота – місті Сент-Пол у родині інженера-електрика. Цікаво, що бабуся Р. Шекмана (з боку батька) емігрувала в США з Житомирської області України, а батьки матері – з Румунії. У 1960 р. Ренді закінчив Західну середню школу в Анахаймі, штат Каліфорнія. Ще в дитинстві він зацікавився біологією, після того, як його сестра Уенді померла від лейкозу. У 1971 р. Р. Шекман здобув ступінь бакалавра за спеціальністю «молекулярна біологія» у Каліфорнійському університеті в Лос-Анджелесі, продовжив навчання у Стенфордському університеті в Каліфорнії, де в 1974 р. захистив дисертацію за спеціальністю «біохімія». Після вельми нетривалої роботи в Каліфорнійському університеті в Сан-Дієго Р. Шекман перейшов на посаду професора молекулярної та клітинної біології кафедри біохімії Каліфорнійського університету в Берклі, де і працює донині. З 1991 р. він є дослідником Медичного інституту Говарда Хьюза (Howard Hughes Medical Institute) – однієї з найбільших у світі організацій, що фінансують біомедичні дослідження, з 2006 р. – редактором американського наукового журналу *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, а з 2011 р. – редактором наукового журналу відкритого доступу *eLife*. Ренді Шекман одружений з Ненсі Уолс, має сина Джоела, викладача музики, кларнетиста, і дочку Лорен, фінансиста за фахом.



Джеймс Едвард Ротман (1950)

63-річний професор біомедицини, завідувач кафедри клітинної біології Медичної школи Єльського університету в Нью-Хейвені, штат Коннектикут **Джеймс Едвард Ротман** (англ. *James Edward Rothman*) народився 3 листопада 1950 р. в Хейвенхіллі, штат Массачусетс, у родині відомого педіатра. Предки його батьків емігрували в США з Росії, Польщі, Австрії. У 1967 р. Дж. Ротман закінчив приватну школу в містечку Помфрет, штат Коннектикут; у 1971 р. –

Єльський коледж, здобувши ступінь бакалавра з фізики. У 1971—1973 рр. він був студентом Гарвардської медичної школи в Кембриджі, штат Массачусетс, а в 1976 р. захистив дисертацію з біохімії в Гарвардському університеті й отримав ступінь доктора. У 1976—1978 рр. Дж. Ротман працював у Массачусетському тех нологічному інституті в Кембриджі, в 1978—1988 рр. був професором кафедри біохімії у Стенфордському університеті в Каліфорнії, а в 1988—1991 рр. працював на кафедрі молекулярної біології Принстонського університету в Нью-Джерсі. Переїхавши до Нью-Йорка, Дж. Ротман у 1991 р. заснував кафедру клітинної біохімії та біофізики й обійняв посаду заступника директора Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттеринга, а з 2004 по 2008 р. – працював професором хімічної біології кафедри фізіології та клітинної біофізики Колумбійського університету, а також директором Центру дослідження геному ім. Сулцбергера.

З 1995 р. Дж. Ротман входив до складу науково-консультативної ради компанії Amersham, а в 2003 р. після злиття з компанією GE Healthcare став Головним радником з питань науки цієї компанії. Дж. Ротман є членом Національної академії наук США (з 1993 р.), Американської академії мистецтв і наук (з 1994 р.), Інституту медицини Національної академії наук (з 1995 р.). Джеймс Ротман одружений з Джой Хірш, професором психіатрії та нейробиології Медичної школи Єльського університету, має сина Метью, фінансиста за фахом.



Томас Крістіан Зюдгоф (1950)

58-річний професор клітинної та молекулярної фізіології Стенфордського університету в Каліфорнії **Томас Крістіан Зюдгоф** (англ. *Thomas Christian Südhof*) народився 22 грудня 1955 р. в місті Геттінген у центральній Німеччині в сім'ї лікарів. Після закінчення Вальфдорської школи в Ганновері вивчав медицину в Рейнсько-Вестфальському технічному університеті міста Аахена, Гарвардському університеті (Кембридж, штат Массачусетс) та на медичному факультеті Геттінгенського університету. В 1982 р. захистив дисертацію в Ін-

ституті біофізичної хімії Макса Планка в Геттінгені і, пропрацювавши там рік, переїхав на роботу до США у відділення молекулярної генетики Південно-західного медичного центру Техаського університету в Далласі. Там він працював у 1983—1986 рр. під керівництвом Майкла Брауна (Michael S. Brown) та Джозефа Голдштейна (Joseph L. Goldstein), які в 1985 р. отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини за вивчення обміну холестерину. В 1986—1991 рр. Т. Зюдгоф працював у Медичному інституті Говарда Хьюза, а в 1991—2008 рр. був професором кафедри молекулярної генетики Південно-західного медичного центру Техаського університету. З 2008 р. він обіймає посаду професора молекулярної і клітинної фізіології, психіатрії та неврології Стенфордського університету в Каліфорнії. Т. Зюдгоф одружений з Чень Лу, професором молекулярної та клітинної фізіології Стенфордського університету, має двох маленьких дітей, а також трьох дорослих від першого шлюбу – Моріца, Сорена і Леанну.

Наукові досягнення цих учених відзначено безліччю почесних премій, наприклад премією Альберта Ласкера (в 2002 р. були нагороджені Дж. Ротман і Р. Шекман, у 2013 р. – Т. Зюдгоф разом із Р. Шеллером), а також премією Кавлі, яку присуджує Норвезька академія наук в галузі неврології (в 2010 р. Дж. Ротман і Т. Зюдгоф розділили її з Р. Шеллером). Крім того, Р. Шекман у 2008 р. одержав премію Діксона з медицини Піттсбурзького університету в Пенсильванії, в 2010 р. – премію Мессрі Університету Південної Каліфорнії, а Дж. Ротман у 1996 р. був удостоєний міжнародної премії Короля Фейсала в галузі науки, в 1997 р. став лауреатом премії Національної академії наук США, а в 2002 р. отримав приз ім. Луїзи Гросс-Хорвіц Колумбійського університету.

Над чим же працювали цьогорічні нобелівські лауреати впродовж 30 років, і що таке взагалі «везикулярний трафік»?

Добре відомо, що всі живі організми складаються з клітин. У ході еволюції на зміну одноклітинним організмам прийшли багатоклітинні, які виникли завдяки тому, що клітини навчилися взаємодіяти одна з одною, діставши можливість для вузької спеціалізації. Ця взаємодія полягала у передаванні від однієї клітини до іншої сигналів у вигляді певних біологічно активних речовин. У складних багатоклітинних організмах, таких як організм людини, щосекунди відбувається безліч процесів: еритроцити в легенях насичуються киснем, органи травлення виділяють ферменти для перетравлювання їжі, ендокринні залози виробляють гормони, що регулюють обмін речовин, клітини імунної системи атакують збудників інфекційних захворювань тощо. І все це відбувається ніби автоматично, без нашої участі, завдяки тому, що клітини можуть «спілкуватися» між собою і вирішувати більшість завдань самостійно, не чекаючи наказу від мозку для синтезу потрібного протеїну.

Значною подією в еволюції живих організмів було виникнення еукаріотичних клітин, які відрізнялися від прокаріотичних наявністю в цитоплазмі органел, оточених мембранами, що виконують певні функції. Наприклад, ядро

зберігає генетичну інформацію, мітохондрії забезпечують клітину енергією, в ендоплазматичному ретикулумі на рибосомах синтезуються протеїни, в апараті Гольджі вони сортуються, модифікуються, набувають активної форми й готуються до виділення з клітини тощо. Такий функціональний поділ еукаріотичних клітин надав їм низку переваг, однак з'явилася необхідність обміну сигналами не тільки між різними клітинами, а й між окремими органелами в межах однієї клітини.

Фактично жива клітина є мікроскопічним, але складним біохімічним заводом, що виробляє неймовірну кількість молекул, частина яких залишається в клітині й переміщується між різними органелами, а інша частина – виділяється назовні. Якби всі синтезовані речовини знаходилися всередині клітини у вільному стані, то її функціонування було б неможливим через хаотичні біохімічні реакції між ними. Для того щоб речовини проникали крізь мембрани органел і не взаємодіяли між собою, в клітині існує спеціальна транспортна система, що здійснює їх переміщення всередині невеликих мембранних бульбашок, так званих везикул (від лат. *vesicula* – бульбашка). Везикулярний транспорт, або трафік, є одним із основних процесів, який уможливорює існування живих клітин. За допомогою системи везикулярного транспорту клітини спілкуються ніби за допомогою «пляшкової пошти», обмінюючись везикулами з біологічно активними речовинами, наприклад з малими інформаційними молекулами РНК, здатними впливати на активність генів і регулювати процеси в клітині.

Ученим довго не давало спокою питання, як за величезної кількості молекул, які щомиті синтезуються в клітині, всі вони розподіляються певним чином і виконують свої функції. Мав існувати механізм, який регулював би везикулярний транспорт і визначав для кожного вантажу адресу, час і спосіб доставки, тобто механізм, який специфічно спрямовує молекули туди, де вони повинні працювати. Час і місце доставки змінити не можна, адже від цього залежать життєво важливі процеси в організмі.

То який же біохімічний механізм гарантує безпомилкове транспортування кожної синтезованої молекули? Саме за відповідь на це запитання й було присуджено в 2013 р. Нобелівську премію з фізіології та медицини.

Підґрунтям для відкриттів цьогоорічних нобелівських лауреатів стали попередні роботи таких блискучих учених, як Камілло Гольджі (Camillo Golgi), який відкрив органелу, від мембрани якої відбруньковуються готові до виходу з клітини транспортні везикули і яку потім назвали «апаратом Гольджі» (Нобелівська премія 1906 р.); Альберт Клод (Albert Claude), Джордж Паладе (George Palade) та Крістіан де Дюв (Christian de Duve), які за допомогою електронної мікроскопії дослідили структуру органел і встановили шлях транспортування секреторних протеїнів усередині везикул, що відбруньковуються від мембрани однієї органели і зливаються з мембраною іншої (Нобелівська премія 1974 р.), а також Гюнтер Блобел (Günter Blobel), який відкрив сигнальні амінокислотні послідовності, що контролюють транспортування протеїнів (Нобелівська

премія 1999 р.). Однак після всіх цих відкриттів залишалося незрозумілим, як речовини непротеїнової природи, наприклад гормони та нейротрансмітери, що не мають сигнальних амінокислотних послідовностей, вчасно потрапляють туди, де вони необхідні. Відповідь на це складне фундаментальне питання дали саме Ренді Шекман, Джеймс Ротман і Томас Зюдгоф.

Ренді Шекман вирішив дослідити, які гени відповідають за транспортування протеїнів у клітині. Об'єктом досліджень, досить незвичним на той час, стали пекарські дріжджі (*Saccharomyces cerevisiae*), оскільки з ними було легко працювати в лабораторії, а в ЕПР їхніх клітин відбувалося глікозилювання протеїнів, що давало змогу контролювати процес транспортування. Р. Шекман виділив штами дріжджів з дефектами транспортної системи і за допомогою генетичного аналізу виявив у цих штамів мутації в певних генах. Причому штучне відтворення цих мутацій у відповідних генах нормальних дріжджів призводило до виникнення порушень внутрішньоклітинного транспорту протеїнів. Відкриті Р. Шекманом гени, що регулювали транспорт протеїнів у дріжджів, було названо Sec1-23 (від англ. secretory – секреторний) [2]. Цікаво, що завдяки цим дослідженням Р. Шекмана дріжджі стали активно використовувати в біотехнологічному виробництві, і сьогодні з них одержують до 25 % усього інсуліну і 100 % вакцини від гепатиту В.

Джеймс Ротман обрав для дослідження клітинного транспорту іншу модель: він інфікував клітини ссавців (а саме – гризунів) вірусом везикулярного стоматиту, специфічний протеїн якого VSV-G підлягав глікозилюванню в апараті Гольджі. Дж. Ротман створив особливу модель відтворення транспортної системи *in vitro* (у пробірці), яка дозволила розмежувати етапи внутрішньоклітинного транспортування та виділити в чистому вигляді протеїни, що беруть участь у процесі злиття везикул. За допомогою цього підходу Дж. Ротман виділив протеїн NSF (від англ. N-ethylmaleimide-sensitive factor – N-етилмалеїмід-чутливий фактор) [3]. Досліджуючи, які протеїни можуть зв'язуватися з виділеним протеїном NSF, учений виділив протеїн SNAP (від англ. soluble NSF-attachment protein – розчинний NSF-зв'язуючий протеїн) [4], а також протеїни SNARE (від англ. soluble NSF-attachment protein receptors – рецептори розчинного NSF-зв'язуючого протеїну). Протеїнами SNARE виявилися вже відомі на той час протеїни SNAP25 [5], синтаксин [6] і синаптобrevін [7]. Однак саме Дж. Ротман з'ясував їх функцію, продемонструвавши вирішальну роль цих протеїнів у злитті транспортних везикул з плазматичною мембраною. Він довів, що злиття везикули з мембраною відбувається лише за умови утворення потрійного комплексу між синаптобrevіном, що знаходиться в мембрані везикули, а також синтаксином і SNAP25, які знаходяться в плазматичній мембрані. Геніальною здогадкою Дж. Ротмана було припущення, що специфічність везикулярного транспорту забезпечується великою кількістю різновидів протеїнів SNARE, які взаємодіють між собою лише в певних комбінаціях [8]. За теорією Дж. Ротмана, протеїни SNARE везикули та плазматичної мембрани

взаємодіють як дві половинки застібки-«блискавки», що забезпечує злиття везикули з мембраною в чітко визначеному місці шляхом послідовного перебігу трьох етапів: синаптичної фіксації, активації та власне злиття. [9]. Ця теорія нарешті пояснила, що саме забезпечує в клітині доставку вантажу за певною адресою.

Однак залишалося незрозумілим, як, наприклад, регулюється вивільнення нейромедіаторів нейронами при передаванні сигналу через синапс – місце з'єднання нейронів. Адже в цьому випадку злиття везикул має відбуватися з високою швидкістю. То завдяки якому ж механізму нейромедіатори вивільняються в певний момент часу?

На це запитання відповів Томас Зюдгоф, вивчаючи екзоцитоз синаптичних везикул у нейронах головного мозку нокаутних мишей, в організмі яких не синтезувався той чи інший протеїн, ген якого було штучно «вимкнено». Метою досліджень Т. Зюдгофа був пошук важливих для вивільнення нейромедіаторів протеїнів, які були б чутливими до іонів кальцію, оскільки вже було відомо, що сигналом для зв'язування везикули з мембраною є підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. У результаті цих досліджень Т. Зюдгоф відкрив протеїн синаптотагмін, що специфічно зв'язує іони кальцію та запускає процес злиття везикули з плазматичною мембраною [10]. Також учений показав, що крім протеїнів SNARE до складу комплексу, необхідного для злиття везикули, входить ще один виявлений ним протеїн – Munc18-1 (названий згодом протеїном SM), який зв'язується з синтаксином [11]. Крім того, Т. Зюдгоф відкрив низку інших важливих для злиття протеїнів, зокрема комплексин [12], що утримує везикулу біля плазматичної мембрани, запобігаючи їх спонтанному злиттю [13], та протеїни RIM, які формують ГТФ-залежний комплекс між синаптичною мембраною та везикулою, що утримується біля мембрани [14].

Тривалий час вважали, що з наближенням везикули до закінчення нейрона протеїни SNARE, розташовані на їх мембранах, з'єднуються разом і утворюють пору, через яку нейромедіатор виходить у синаптичну щілину. Т. Зюдгоф показав, що протеїни SNARE не формують пору, а підтягують везикулу і мембрану аксона за рахунок наближення своїх трансмембранних ділянок, після чого везикула спонтанно зливається з мембраною [15]. Учений детально описав молекулярні механізми, які миттєво реагують на підвищення концентрації іонів кальцію появою біля пресинаптичної мембрани нейрона певних протеїнів SNARE, що викликають злиття везикул з мембраною та вивільнення нейромедіатора як за командою [16].

Після того, як з'ясувалося, що протеїни ссавців, виділені Дж. Ротманом, є аналогами протеїнів дріжджів, гени яких досліджував Р. Шекман, стало зрозуміло, що везикулярний транспорт є універсальним і дуже давнім в еволюційному відношенні механізмом, спільним для генетично віддалених видів. Протягом кількох десятиліть Джеймс Ротман, Ренді Шекман і Томас Зюдгоф

досліджували різні аспекти везикулярного транспорту за допомогою різних експериментальних моделей, але одержані ними результати склалися як мозаїка, утворивши загальну картину розуміння універсального механізму, що забезпечує транспортування речовин у клітинах усіх живих організмів. Напевне, цю картину можуть доповнити результати досліджень імовірних кандидатів на Нобелівську премію наступного року та лауреатів премії Ласкера 2012 р. Майкла Шітца (Michael Sheetz), Джеймса Спадіча (James Spudich) та Рональда Вейла (Ronald Vale), що стосуються руху везикул уздовж мікротрубочок цитоскелета за допомогою моторних протеїнів динеїну та кінезину.

Система везикулярного транспорту є дуже важливою для нормального функціонування багатьох систем органів, передусім для ендокринної, нервової та імунної систем, робота яких ґрунтується на секреції клітинами гормонів, нейромедіаторів і цитокінів. Тому дефекти везикулярного транспорту спостерігаються при діабеті, багатьох нервових і аутоімунних порушеннях, ревматизмі, а також гемофілії та деяких спадкових захворюваннях. Наприклад, важливу роль у виникненні цукрового діабету II типу відіграють порушення секреції інсуліну клітинами підшлункової залози, або порушення доставки інсулінозалежного транспортера глюкози на поверхню клітин периферичних тканин [17]. При багатьох нейродегенеративних захворюваннях спостерігається накопичення в нейронах агрегатів специфічних протеїнів, що згубно діють на клітини. При хворобі Паркінсона в допамінових нейронах накопичуються агрегати альфасинуклеїну завдяки порушенню внутрішньоклітинного транспорту протеїнів з ЕПР до апарату Гольджі [18], а також порушується везикулярний транспорт нейромедіатора допаміну [19]. Цікаво, що протеїни, які утворюють агрегати в разі таких захворювань, у нормі виконують у клітині важливі функції саме в системі везикулярного транспорту. Прикладом цього можуть бути попередник амілоїдного бета-протеїну та пресинілін, що спричиняють виникнення хвороби Альцгеймера [20], а також хантінгтин, мутантні варіанти якого викликають хворобу Хантінгтона [21]. Дефекти у транспортуванні цитокінів та інших ефекторних молекул імунної системи призводять до порушень реалізації імунної відповіді. Ці дефекти можуть бути пов'язані, наприклад, з мутаціями в генах протеїнів SNARE або ГТФ-аз Rab, що контролюють везикулярний транспорт. Так, мутація в гені RAB27A спричиняє синдром Грісцеллі другого типу, при якому розвивається важкий імунодефіцит через порушення внутрішньоклітинного транспорту цитотоксичних гранул у клітинах – натуральних кілерів і в цитотоксичних Т-лімфоцитах, а також зникає пігментація шкіри та волосся через порушення транспорту меланосом до меланоцитів [22].

На роботу транспортної системи можуть впливати збудники інфекційних захворювань, які використовують їх для проникнення в клітини та захисту від знешкодження імунною системою або викликають у такий спосіб серйозні порушення функцій організму. Наприклад, внутрішньоклітинні паразити (лісте-

рії, хламідії, мікобактерії, легіонели) затримують дозрівання ендосом, у яких знаходяться, уникаючи перетравлення лізосомальними ферментами клітини, а після розмноження використовують транспортну систему для виходу з клітини, замаскувавши свою ендосому під секреторну везикулу [23]. Збудники правця (*Clostridium tetani*) та ботулізму (*Clostridium botulinum*) виділяють нейротоксини, які розщеплюють ключові протеїни системи везикулярного транспорту, блокуючи вивільнення нейромедіаторів нейронами спинного мозку. Правцевий токсин розщеплює синаптобrevін, блокуючи вивільнення гліцину та гамма-аміномасляної кислоти гальмівними нейронами, що викликає спазм мускулатури. Різні типи ботулінічного токсину розщеплюють синаптобrevін, SNAP-25 або SNAP-25 і синтаксин, блокуючи вивільнення ацетилхоліну збуджувачими нейронами, що викликає розслаблення мускулатури та параліч. В обох випадках ці токсини призводять до смерті внаслідок зупинки дихання [24]. Слід зазначити, що Т. Зюдгоф зробив вагомий внесок у з'ясування молекулярного механізму дії нейротоксинів, наприклад, за його участі було показано, що ботулінічний токсин розщеплює протеїн SNAP-25 [25].

Відкриття Джеймса Ротмана, Ренді Шекмана і Томаса Зюдгофа в галузі везикулярного транспорту допомогли краще зрозуміти природу багатьох захворювань, відкривши тим самим нові можливості для вдосконалення їх діагностики та лікування. Знання молекулярного механізму роботи транспортної системи клітин можуть бути використані для створення нових ліків проти низки захворювань, зокрема для розроблення нових протипухлинних препаратів. Значення досліджень цьогорічних нобелівських лауреатів неможливо переоцінити: вони відкрили шлях до свідомого втручання в роботу дуже давнього механізму, універсального для всіх живих істот на Землі. З'явилася реальна перспектива контролювати обмін речовин у клітині, виправляючи його порушення при метаболічних та ендокринних захворюваннях, а особливо при захворюваннях нервової системи, таких як хвороба Альцгеймера, шизофренія, аутизм. Ймовірно, місце і час зустрічі вантажу все ж таки можна змінити за бажанням людини. Сподіваємося, що ці блискучі фундаментальні відкриття невдовзі втіляться в життя: людство отримає нові засоби в боротьбі з тяжкими захворюваннями і навіть, можливо, навчиться за потреби цілеспрямовано змінювати ефективність взаємодії своїх нейронів, що сприятиме новим науковим звершенням.

HOW THE CELL IS TRANSPORTING THE SYNTHESIZED SUBSTANCES OR IS IT TRUE THAT TIME AND DESTINATION OF «INTRACELLULAR LOAD» CANNOT BE CHANGED

The Nobel Prize in Physiology and Medicine 2013 was awarded to James E. Rothman, Randy W. Schekman, and Thomas C. Südhof with Nobel Committee motivation: “for their discoveries of machinery regulating vesicle traffic, a major transport system in our cells”.

ПОСИЛАННЯ

1. Прес-реліз Нобелівського комітету при Каролінському медичному інституті. – <http://www.nobelprize.org>
2. Novick P., Field C., Schekman R. Identification of 23 complementation groups required for post-translational events in the yeast secretory pathway // *Cell*. – 1980. – V. 21, N 1. – P. 205—215.
3. Block M.R., Glick B.S., Wilcox C.A. et al. Purification of an N-ethylmaleimide-sensitive protein catalyzing vesicular transport // *PNAS*. – 1988. – V. 85, N 21. – P. 7852—7856.
4. Weidman P.J., Melançon P., Block M.R., Rothman J.E. Binding of an N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein to Golgi membranes requires both a soluble protein(s) and an integral membrane receptor // *J. Cell. Biol.* – 1989. – V. 108, N 5. – P. 1589—1596.
5. Oyler G.A., Higgins G.A., Hart R.A. et al. The identification of a novel synaptosomal-associated protein, SNAP-25, differentially expressed by neuronal subpopulations // *J. Cell. Biol.* – 1989. – V. 109, N 6 (Pt. 1). – P. 3039—3052.
6. Inoue A., Obata K., Akagawa K. Cloning and sequence analysis of cDNA for a neuronal cell membrane antigen, HPC-1 (syntaxin 1) // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267, N. 15. – P. 10613—10619.
7. Trimble W.S., Cowan D.M., Scheller R.H. VAMP-1: a synaptic vesicle-associated integral membrane protein // *PNAS*. – 1988. – V. 85, N 12. – P. 4538—4542.
8. Söllner T., Whiteheart S.W., Brunner M. et al. SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion // *Nature*. – 1993. – V. 362, N 6418. – P. 318—324.
9. Gao Y., Zorman S., Gundersen G. et al. Single reconstituted neuronal SNARE complexes zipper in three distinct stages // *Science*. – 2012. – V. 337, N 6100. – P. 1340—1343.
10. Brose N., Petrenko A.G., Südhof T.C., Jahn R. Synaptotagmin: a calcium sensor on the synaptic vesicle surface // *Science*. – 1992. – V. 256, N 5059. – P. 1021—1025.
11. Hata Y., Slaughter C.A., Südhof T.C. Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin // *Nature*. – 1993. – V. 366, N 6453. – P. 347—351.
12. McMahon H.T., Missler M., Li C., Südhof T.C. Complexins: cytosolic proteins that regulate SNAP receptor function // *Cell*. – 1995. – V. 83, N 1. – P. 111—119.
13. Maximov A., Tang J., Yang X. et al. Complexin controls the force transfer from SNARE complexes to membranes in fusion // *Science*. – 2009. – V. 323, N 5913. – P. 516—521.

14. Wang Y., Okamoto M., Schmitz F. et al. Rim is a putative Rab3 effector in regulating synaptic-vesicle fusion // *Nature*. – 1997. – V. 388, N. 6642. – P. 593—598.
15. Zhou P., Bacaj T., Yang X. et al. Lipid-Anchored SNAREs Lacking Transmembrane Regions Fully Support Membrane Fusion during Neurotransmitter Release // *Neuron*. – 2013. – V. 80, N 2. – P. 470—483.
16. Südhof T.C. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle // *Neuron*. – 2013. – V. 80, N 3. – P. 675–690.
17. Zierath J.R., Lendahl U. Machinery regulating vesicle traffic, a major transport system in our cells. – http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2013/advanced-medicineprize2013.pdf.
18. Lashuel H.A., Hirling H. Rescuing defective vesicular trafficking protects against alpha-synuclein toxicity in cellular and animal models of Parkinson's disease // *ACS Chem. Biol.* – 2006. – V. 1, N 7. – P. 420—424.
19. Alter S.P., Lenzi G.M., Bernstein A.I., Miller G.W. Vesicular integrity in Parkinson's disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2013. – V. 13, N 7. – P. 362.
20. Suzuki T., Araki Y., Yamamoto T., Nakaya T. Trafficking of Alzheimer's disease-related membrane proteins and its participation in disease pathogenesis // *J. Biochem.* – 2006. – V. 139, N 6. – P. 949—955.
21. Caviston J.P., Holzbaur E.L. Huntingtin as an essential integrator of intracellular vesicular trafficking // *Trends Cell Biol.* – 2009. – V. 19, N 4. – P. 147—155.
22. Krzewski K., Cullinane A.R. Evidence for defective Rab GTPase-dependent cargo traffic in immune disorders // *Exp. Cell. Res.* – 2013. – V. 319, N 15. – P. 2360—2367.
23. Ge J., Shao F. Manipulation of host vesicular trafficking and innate immune defence by *Legionella* Dot/Icm effectors // *Cell Microbiol.* – 2011. – V. 13, N 12. – P. 1870—1880.
24. Rossetto O., de Bernard M., Pellizzari R. et al. Bacterial toxins with intracellular protease activity // *Clin. Chim. Acta.* – 2000. – V. 291, N 2. – P. 189—199.
25. Blasi J., Chapman E.R., Link E. et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25 // *Nature*. – 1993. – V. 365, N 6442. – P. 160—163.

С. І. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 0372-6436. Вісн. НАН України, 2014, № 1

ЯК КЛІТИНАМ ВДАЄТЬСЯ ЗБЕРЕГТИ МОЛЕКУЛИ ДНК НЕУШКОДЖЕНИМИ, АБО ЗАВДЯКИ ЧОМУ ІСНУЄ ЖИТТЯ НА ЗЕМЛІ?

Нобелівська премія з хімії 2015 р.

7 жовтня 2015 р. у столиці Швеції Стокгольмі в рамках проведення 114-го Нобелівського тижня Нобелівським комітетом при Королівській академії наук Швеції в 107-й раз було оголошено імена лауреатів Нобелівської премії з хімії: Томаса Ліндаля (Tomas Lindahl), Пола Модрича (Paul Modric) і Азіза Санджара (Aziz Sancar). Ця нагорода є особливо престижною, оскільки засновник Нобелівських премій – шведський підприємець та винахідник Альфред Нобель (1833—1896) сам був хіміком і заробив свої статки завдяки винаходу динаміту. Хімія стала другою наукою після фізики, згаданою ним у заповіті.

Ключові слова: ушкодження ДНК, системи репарації ДНК, Нобелівська премія

Напередодні оголошення рішення Нобелівського комітету компанія Thomson Reuters назвала імена дослідників, які, на їх думку, можуть отримати цю нагороду. Найімовірнішими кандидатами вважалися Еммануель Шарпантьє (Emmanuelle Charpentier) і Дженніфер Дудна (Jennifer A. Doudna) за розроблення методу CRISPR/cas9 для «редагування» геному живого організму, який може бути використаний для лікування генетичних захворювань людини. Премію могла отримати також Каролін Бертоцці (Carolyn R. Bertozzi) за вивчення біоортогональних реакцій – хімічних реакцій, що відбуваються безпосередньо в живій клітині і дозволяють модифікувати лише один її певний компонент, не порушуючи при цьому функціонування живої системи. Крім того, за версією Thomson Reuters, шанси стати нобелівськими лауреатами були у Джона Гуденофа (John B. Goodenough) і Стенлі Уїтгінгема (M. Stanley Whittingham), які заклали наукове підґрунтя для розроблення літій-іонних акумуляторів, які зараз використовують практично в усіх сучасних гаджетах [1]. А 2014 року Нобелівську премію з хімії було присуджено Еріку Бетцигу (Eric Betzig), Вільяму Мернеру (William E. Moerner) і Штефану Хеллю (Stefan W. Hell) за розроблення флуоресцентної мікроскопії надвисокої роздільної здатності, яка дає змогу візуалізувати шляхи окремих молекул усередині живих клітин.

Відкриття сучасної науки все частіше мають міждисциплінарний характер. Саме тому три Нобелівські комітети (з фізики, хімії та фізіології і медицини) проводять спільні засідання для обрання кандидатів. Найчастіше Нобелівську премію з хімії присуджували за дослідження в галузі біохімії (50 разів), органічної хімії (43 рази), фізичної хімії (38 разів), структурної хімії (20 разів) і ядерної хімії (13 разів).

Ось і цього року нобелівськими лауреатами з хімії (170—172 за рахунком) стали троє біохіміків – британець шведського походження *Томас Ліндаль* (*Thomas Lindahl*), американець *Пол Модрич* (*Paul Modrich*) і американець турецького походження *Азіз Санджар* (*Aziz Sancar*).

За традицією, секретар Нобелівської асамблеї при Каролінському інституті в Стокгольмі професор Йоран Ханссон оголосив п'ятьма мовами мотивування рішення про нагородження. Цьогорічних лауреатів було удостоєно цієї престижної нагороди за «дослідження процесів відновлення (репарації) пошкодженої ДНК». У формулюванні Нобелівського комітету зазначено, що лауреати розробили «інструментарій, який дозволяє на молекулярному рівні показати, як клітини ремонтують ушкоджену ДНК і зберігають генетичну інформацію» [2]. Оскільки Томас Ліндаль є членом Нобелівського комітету, було оприлюднено спеціальне повідомлення про те, що Ліндаль не брав участі у присудженні собі Нобелівської премії.

Церемонія нагородження лауреатів відбулася у Стокгольмі 10 грудня, в день смерті Альфреда Нобеля. Король Швеції Карл XVI Густав вручив лауреатам дипломи і золоті медалі, створені шведським скульптором Еріком Ліндбергом, а наступного дня Нобелівський фонд перерахував на їх банківські рахунки грошовий еквівалент премії – 8 мільйонів шведських крон (приблизно \$950 тис.). Цікаво, що Нобелівські медалі з хімії та фізики мають однаковий дизайн. З одного боку на них викарбовано портрет Альфреда Нобеля, а з іншого – зображення Природи у вигляді богині, що підіймається з хмар з рогами достатку в руках, а алегорія Науки піднімає вуаль, що закриває обличчя богині. Напис латиною з поеми Вергілія «Енеїда» *Inventas vitam juvat excoluisse per artes*, що приблизно означає: «І ті, хто поліпшили життя на Землі своєю новознайденою майстерністю».

Хто ж ці щасливчики – цьогорічні лауреати Нобелівської премії з хімії?



Томас Ліндаль (1938)

77-річний професор біохімії **Томас Ліндаль** (*швед. Tomas Robert Lindahl*) працює у Великій Британії в Інституті Френсіса Кріка в Лондоні та в Лабораторії Клер-Холл у містечку Поттерс-Бар у графстві Хартфордшир. З квітня 2015 р. Лабораторія Клер-Холл є структурним підрозділом Інституту Френсіса Кріка, який після завершення реконструкції в 2016 р. має стати найбільшим біомедичним дослідницьким центром в Європі. Томас Ліндаль народився 28 січня 1938 р. на Кунгсхольмені (Kungsholmen) – одному з островів Стокгольма (Швеція). Він навчався в Каролінському інституті в Стокгольмі, де в 1967 р. здобув PhD ступінь, а в 1970 р. – ступінь доктора медичних наук (MD). Після одержання ступеня PhD Томас Ліндаль переїхав до США, де працював у Принстонському університеті (штат Нью-Джерсі) та Університеті Рокфеллера у Нью-Йорку. З 1978 по 1982 р. він обіймав посаду професора медичної та фізіологічної хімії в Університеті Гетеборга (Швеція). Потім учений переїхав до Великої Британії, де почав працювати у Фонді дослідження раку в Лондоні (тепер – Британський інститут дослідження раку), а з 1986 по 2005 р. був першим директором створеної при цій організації Лабораторії Клер-Холл, яка стала провідним центром досліджень репарації ДНК. У 2009 р. Ліндаль закритав свою лабораторію мутагенезу в Лабораторії Клер-Холл. Зараз він є керівником лабораторії в Інституті Френсіса Кріка, почесним директором Лабораторії Клер-Холл, з 1988 р. – членом Лондонського королівського товариства, з 1998 р. – дійсним членом Академії медичних наук Великої Британії, а також членом Шведської і Норвезької академії наук. У 2007 р. Ліндаль одержав від Лондонського королівського товариства Королівську медаль, у 2010 р. – найвищу нагороду Королівського товариства – медаль Коплі, а у 2008 р. – нагороду Французького інституту здоров'я та медичних досліджень (INSERM Prix Etranger).



Пол Лоуренс Модрич (1946)

69-річний професор біохімії та медицини **Пол Лоуренс Модрич** (*англ. Paul L. Modrich*) працює у США в Медичному інституті Говарда Х'юза у Чеві Чейзі (штат Меріленд) та Медичній школі при Університеті Дюка в Даремі (штат Північна Кароліна). Пол Модрич народився у США 13 червня 1946 р. у невеличкому робітничому містечку Ратон (штат Нью-Мексико) в сім'ї вчителя біології та домогосподарки. Його предки по батьківській лінії емігрували до США з Хорватії. Пол з дитинства захоплювався наукою, ще у школі він постійно брав участь у наукових проектах. Саме батько після відкриття Френсісом Кріком і Джеймсом Уотсоном у 1953 р. структури ДНК подав Полу ідею про необхідність докладного вивчення цієї молекули. У 1964 р. Пол Модрич вступив до Массачусетського технологічного інституту, де захопився молекулярною генетикою. У 1968 р. він закінчив інститут, отримав ступінь бакалавра. В 1973 р. Модрич здобув докторський ступінь у Стенфордському університеті (штат Каліфорнія). З 1976 р. працює в Інституті Дюка з вивчення раку, що є частиною Медичної школи Університету Дюка, а з 1994 р. – дослідник у Медичному інституті Говарда Х'юза. З 1984 р. він є професором біохімії, з 1988 р. – заслуженим професором медицини, з 1993 р. – членом Національної академії наук США, з 2003 р. – членом Інституту медицини Національної академії наук США, а з 2004 р. – членом Американської академії мистецтв і наук. Дружина Пола Модрича Вікерс Бердет також біохімік і працює разом з чоловіком у Медичній школі Університету Дюка.



Азіз Санджар (1946)

69-річний професор біохімії та біофізики **Азіз Санджар** (тур. *Aziz Sancar*) працює у США в Медичній школі при Університеті Північної Кароліни в місті Чапел Хілл (штат Північна Кароліна). Він народився 8 вересня 1946 р. у Туреччині в містечку Савур у провінції Мардін, що межує із Сирією. Азіз був сьомою дитиною у бідній арабомовній сім'ї фермера. Він зростав у злиденних умовах, вчитися доводилося при свічках. Батьки Азіза не мали освіти, однак усі їх вісім дітей закінчили університети. Азіз Санджар планував стати лікарем і в 1963 р. вступив на медичний факультет Стамбульського університету, під час навчання зацікавився біохімією. Після закінчення університету він два роки працював сільським лікарем. У 1971 р. Санджар переїхав до США і вступив на відділення молекулярної біології Техаського університету в Далласі. Після закінчення університету в 1975 р. і отримання докторського ступеня в 1977 р. Санджар перейшов до Єльського університету (штат Коннектикут). З 1982 р. він працював в Університеті Північної Кароліни, де в 1988 р. здобув звання професора біохімії. З 2005 р. Азіз Санджар є членом Національної академії наук США, з 2006 р. – членом Академії наук Туреччини, з 2014 р. – почесним запрошеним професором Китайської академії наук. У 1984 р. він отримав премію Президента США для молодих дослідників від Національного наукового фонду США, в 1995 р. – премію Національного інституту здоров'я, в 2009 р. – премію Техаського університету в Далласі. У 1994 р. Азіза Санджара було обрано членом Світової академії наук (The World Academy of Sciences, TWAS), заснованої нобелівським лауреатом з фізики Абдусом Саламом з Пакистану з метою підтримки науки в країнах південного регіону. Санджар став другим в історії нобелівським лауреатом турецького походження після Орхана Памука, який у 2006 р. одержав Нобелівську премію з літератури. Дружина

Азіза Санджара Гвен також є випускницею Техаського університету та професором біохімії і біофізики Університету Північної Кароліни. У 2007 р. подружжя Санджарів заснувало фонд Carolina Turk Evi з метою сприяння турецькій культурі, а також для підтримки турецьких студентів і вчених у США.

Що ж саме відкрили цьогорічні лауреати Нобелівської премії з хімії? І що взагалі таке репарація ДНК?

Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) є носієм генетичної інформації та найважливішою молекулою в організмі, оскільки вона контролює нормальне функціонування та поділ клітин, ріст і розмноження організму. Генетична інформація зашифрована в послідовності 4 типів нуклеотидів – складових частин цієї полімерної молекули, що відрізняються за типом азотистих основ: пуринових (аденіну, гуаніну) і піримідинових (тиміну, цитозину). Два ланцюги в подвійній спіралі молекули ДНК утримуються разом завдяки взаємодії між комплементарними нуклеотидами різних ланцюгів: аденін взаємодіє з тиміном, гуанін – з цитозином [3].

Молекула ДНК не є стійкою, вона легко руйнується і вступає в хімічні реакції з багатьма іншими речовинами. Пошкодження ДНК виникають досить часто як під дією фізичних чинників (радіації, ультрафіолету), так і внаслідок взаємодії з хімічними агентами (активними речовинами зовнішнього середовища чи метаболітами організму). Наприклад, пошкоджувати ДНК можуть активні форми кисню, що утворюються на проміжних етапах синтезу енергетичного запасу клітини – аденозинтрифосфату (АТФ) і частково проникають за межі мітохондрій. Навіть звичайна вода, яка є головним компонентом живих організмів, спричинює гідроліз ДНК. Сонячні промені і куріння тютюну також руйнують ДНК. Крім того, під час поділу клітини ферменти ДНК-полімерази в процесі копіювання генетичної інформації часто припускаються помилок [4].

Які ж пошкодження виникають у молекулі ДНК внаслідок дії всіх цих чинників? ДНК може втрачати нуклеотиди з утворенням апуринових і апіримідинових сайтів (АП-сайтів). Дезамінування азотистих основ призводить до перетворення цитозину на урацил, який у нормі міститься в рибонуклеїновій кислоті (РНК) і, на відміну від цитозину, комплементарний аденіну. Крім того, аденін може перетворюватися на гіпоксантин, а гуанін – на ксантин. Приєднання метильної СН₃-групи до вуглецю у 5-му положенні цитозину перетворює його на тимін. При взаємодії з активними формами кисню та гідроперексисами утворюється тимін гліколь. Також можуть виникати розриви ДНК, міжмолекулярні ковалентні зшивки ДНКДНК, ДНК-протеїн та багато інших видів пошкоджень. Упродовж години в кожній клітині організму людини відбувається від кількох сотень до тисячі пошкоджень ДНК [5].

Будь-які пошкодження чи модифікації ДНК змінюють генетичну інформацію, унеможливають її зчитування (транскрипцію) або передачу дочірнім клітинам (реплікацію). З огляду на все зазначене вище, може здатися, що виконання молекулою ДНК своєї головної функції – передачі генетичної інфор-

мації, як і взагалі існування життя на Землі, є неможливим. Чому ж клітини при постійному пошкодженні ДНК не гинуть і продовжують синтезувати нормальні в структурному і функціональному відношенні протеїни? Як біологічні види можуть передавати генетичну інформацію з покоління в покоління практично в незмінному вигляді, зберігаючи свою індивідуальність? Наприклад, абсолютно неймовірним видається той факт, що маленькі ракоподібні – щитні практично не змінилися за 220 млн років свого існування.

Життя на Землі дійсно було б неможливим у тому вигляді, як воно є, якби в клітинах не було потужної ферментної системи репарації (відновлення, або «ремонткування») ДНК. Безперервний процес пошкодження ДНК супроводжується таким самим постійним процесом відновлення її вихідної структури, що дає змогу зберігати генетичну інформацію. Здатність ДНК до репарації є унікальною і чи не найважливішою функцією клітини. Цьогорічні нобелівські лауреати не були першовідкривачами репарації ДНК, однак вони зробили дуже важливі кроки до розуміння механізмів її реалізації.

Історія дослідження репарації ДНК налічує близько 70 років. Протягом цього часу велика кількість видатних учених робила свій внесок у розкриття однієї з найбільших загадок живої клітини [6]. Присудження в 1945 р. Нобелівської премії з фізіології та медицини Олександрю Флемінгу, Говарду Флорі та Ернсту Борису Чейну за відкриття й очищення пеніциліну надихнуло вчених усіх країн на пошуки нових антибіотиків. Одним із тих, хто взявся за цю багатобіччю тему, був мікробіолог німецького походження Альберт Кельнер, який працював у Лабораторії Колд Спрінг Харбор (штат НьюЙорк, США). Він використовував ультрафіолетове опромінення для одержання мутантних штамів стрептоміцетів. В експериментах було отримано дивні результати. В одних випадках опромінення пригнічувало ріст культур, а в інших – майже не впливало. Лише завдяки педантичності і наполегливості Кельнеру вдалося виявити закономірність: ультрафіолет майже не впливав на культури, що росли біля вікна. Він зробив припущення, що денне світло якимось чином допомагає клітинам виправити пошкодження, завдані ультрафіолетом. Так у 1949 р. було відкрито перший різновид репарації ДНК – фотореактивацію [7]. Через кілька тижнів після Кельнера і повністю незалежно від нього фотореактивацію відкрив американський вірусолог італійського походження Ренатто Дульбекко [8], більш відомий своїми дослідженнями онковірусів, що й було відзначено в 1975 р. Нобелівською премією з фізіології та медицини. Цікаво, що Кельнер написав Дульбекко про своє відкриття, але лист прийшов, коли той уже завершував власні експерименти з опроміненими бактеріофагами.

За іронією долі це видатне відкриття залишилося недооціненим, а сам Кельнер не став широко відомим. На сьогодні першовідкривачів репарації ДНК уже немає в живих: Альберт Кельнер помер у 1994 р., Ренатто Дульбекко – у 2012 р. Започаткований ними новий напрям досліджень надалі активно розвивали інші вчені. Оскільки обрати лауреатів з величезної кількості пре-

тендентів було проблематично, вручення Нобелівської премії за дослідження репарації ДНК виглядало малоімовірним. Однак Нобелівський комітет усе ж вирішив відзначити максимально можливо за заповітом Нобеля кількість лауреатів – трьох учених, причому саме «за дослідження механізмів репарації ДНК», а не за відкриття репарації ДНК.

Чому ж серед багатьох кандидатів обрали саме Томаса Ліндаля, Пола Модрича та Азіза Санджара? Ці вчені відкрили і детально описали механізми реалізації основних способів відновлення структури ДНК: фотореактивації, ексцизійної репарації нуклеотидів, репарації помилково спарених нуклеотидів (місметчрепарації) та ексцизійної репарації азотистих основ. Одержані ними знання дозволили відтворити складні процеси репарації ДНК у лабораторних умовах.

Кар'єра Азіза Санджара почалася саме з вивчення фотореактивації. Вступивши у 1971 р. до Техаського університету, він потрапив до лабораторії Стена Руперта, який досліджував механізми фотореактивації і виділив ключовий фермент цього процесу [9], пізніше названий фотоліазою. Виявляється, що під впливом ультрафіолетового світла в ДНК утворюються зшивки між сусідніми основами тиміну. Такі циклобутанові піримідинові димери не дозволяють ДНК-полімеразі копіювати пошкоджену ділянку ДНК. Однак фермент фотоліаза розпізнає ці пошкодження і, використовуючи енергію видимого світла, а саме – синьої ділянки спектра, розщеплює зв'язок між тиміновими основами в димері. Дослідити механізм фотореактивації тривалий час не вдавалося переважно через те, що фотоліаза міститься в бактеріях у дуже невеликій кількості. Азіз Санджар уперше клонував ген фотоліази [10] і одержав рекомбінантний фермент у потрібних кількостях. Багато років учений досліджував механізм дії фотоліази і з'ясував його до найменших подробиць. Виявилось, що при фотореактивації енергія фотона поглинається хромофором (5,10-метенілтетрагідроптероїло лі глутаматом) у складі фотоліази і через інший хромофор (флавінаденін-динуклеотид) передається до циклобутанового піримідинового димера [11].

Покинувши Техаський університет через припинення фінансування досліджень фотоліази, Санджар перейшов на посаду простого лаборанта в медичну лабораторію Єльського університету і почав досліджувати механізм так званої «темнової» репарації, коли бактерії, опромінені ультрафіолетом, виправляють пошкодження ДНК у темряві, але набагато повільніше. Це явище вперше було описано в 1964 р. Річардом Сетлоу та Уільямом Керієром [12] і майже одночасно Річардом Бойсом і Паулем Говард-Фландерсом [13]. Завдяки їхнім роботам стало зрозуміло, що під час «темнової» репарації тимінові димери, які утворюються під дією ультрафіолету, вирізаються з ДНК. Філіп Ханавальд та Девід Петиджон продемонстрували, що вирізані ділянки активно відновлюються за рахунок синтезу нової ДНК [14]. Вищезгадані видатні вчені, без сумніву, також могли б претендувати на Нобелівську премію, однак саме Азіз

Санджар встановив, які ферменти і в який спосіб здійснюють хімічні реакції, забезпечуючи реалізацію цього виду репарації ДНК.

На той час було відомо три гени стійкості до ультрафіолету – *uvrA*, *uvrB* і *uvrC*, що відповідають за «темнову» репарацію [15]. Одержати їх білкові продукти у достатній для вивчення кількості довго не вдавалося, аж поки Санджар не винайшов оригінальний метод бактеріальних «максі-клітин», який дозволив це зробити [16]. Учений вводив плазмиду з геном потрібного протеїну в клітини бактерій з дефектами репарації, опромінені ультрафіолетом. У таких клітинах власна ДНК була пошкоджена, і тому синтезувався лише потрібний плазмідний протеїн, причому у великих кількостях. За допомогою цього методу Санджар швидко отримав і охарактеризував білкові продукти генів *uvrA*, *uvrB* і *uvrC*. Він також показав, що ці білки утворюють ферментативний комплекс, який вирізає фрагмент ДНК розміром 13 пар нуклеотидів навколо тимінового димера. Потім ДНК-полімераза синтезує нормальний фрагмент ДНК, а ДНК-лігаза зшиває фрагменти в єдиний ланцюг ДНК. Такий вид репарації назвали ексцизійною репарацією нуклеотидів, а її фермент – ексцинуклеазою (від англ. *excise* – вирізати) [17].

Пізніше Санджар виявив, що окремі субодиниці ексцинуклеази працюють поетапно, і детально дослідив механізм ексцизійної репарації нуклеотидів у людини, в якому задіяно не 3, а більш як 15 протеїнів [18]. Згодом з'ясувалося, що ексцизійна репарація нуклеотидів відновлює не лише тимінові димери, а й інші пошкодження в ДНК. Вона є дуже важливою для людини, оскільки у людини і переважної більшості ссавців (крім сумчастих) фотоліази немає, і механізм фотореактивації не працює [19]. Цікаво, що Азіз Санджар відкрив також криптохроми – білки, що є гомологами фотоліази і відповідають за добові біоритми у людини [20].

Згодом виявилось, що переважна більшість пошкоджень у ДНК виправляється іншими системами репарації. Однією з таких систем є місметч-репарація (репарація гетеродуплексів, або репарація помилково спарених нуклеотидів), яка при синтезі ДНК виправляє помилкове утворення пар некомплементарних (невідповідних) нуклеотидів, наприклад, замість гуанін-цитозин або аденін-тимін з'являється пара цитозин-аденін. Цей тип репарації ДНК було відкрито в 1976 р. Робертом Вагнером і Метью Мезельсоном [21].

Однак залишалось незрозумілим, як саме можна виявити помилково спарені нуклеотиди, адже їх структура не змінена? Який з нуклеотидів у парі є правильним, а який включений помилково? Для того, щоб система місметчрепарації спрацювала, материнський ланцюг ДНК повинен мати якісь мітки, на відміну від щойно синтезованого дочірнього ланцюга. Пол Модрич разом із Метью Мезельсоном у 1983 р. довели, що такими мітками на ДНК є метильні групи, що приєднуються лише до комплементарно спарених азотистих основ. Відсутність метильних груп сприймається як сигнал для виправлення помилок ферментами репарації [22]. У бактерій материнський ланцюг маркується

ДНК-метилазою Dam, яка метилює аденін у послідовностях -GATC-. У людини механізм розпізнавання є складнішим і пов'язаний з асиметричним зв'язуванням деяких білків при реплікації. Пол Модрич з'ясував, як саме розпізнається у бактерій метильований материнський ланцюг ДНК і яку роль у цьому відіграють продукти генів *mutH*, *mutL* і *mutS* та деяких інших генів, необхідних для репарації. Він застосував експериментальну систему, основу на утворенні дуплексів між ланцюгами ДНК бактеріофагів, які відрізнялися на один нуклеотид, і простежив, що відбувається з неправильними парами нуклеотидів та білками репарації в пробірці та в клітинах бактерій. Учений показав, що відразу після реплікації з метильними групами послідовностей -GATC- материнського ланцюга зв'язується білок MutH. Одночасно з неправильною парою нуклеотидів зв'язуються дві молекули білка MutS. Потім білок MutL допомагає білку MutH зблизитися з димером MutS для взаємодії, внаслідок якої білок MutH перетворюється на ендонуклеазу, яка розщеплює неметильований дочірній ланцюг у послідовності -GATC- і вирізає його фрагмент, поки не досягне неправильної пари основ. Після цього видалений фрагмент ДНК синтезується знову [23].

Найважливішою виявилася ексцизійна репарація азотистих основ (Base Excision Repair – BER), яка виправляє переважну кількість пошкоджень ДНК, зокрема й ті, що виникають під дією води і кисню. Цей вид репарації було відкрито третім нобелівським лауреатом Томасом Ліндалем. Спостереження за деградацією РНК при нагріванні викликало у Ліндаля сумніви щодо хімічної стійкості ДНК і наштовхнуло на ідею про ймовірне існування якоїсь системи відновлення ДНК. Пізніше він підтвердив свою геніальну здогадку експериментально, показавши, що в молекулі ДНК відбуваються реакції відщеплення аденіну або гуаніну, а також дезамінування цитозину з перетворенням його на урацил [24]. У 1974 р. Ліндаль відкрив фермент урацил-ДНК-глікозилазу (UNG), який виправляв пошкодження, видаляючи урацил [25]. Виявилось, що спочатку ДНК-глікозилаза розпізнає пошкоджену азотисту основу та вирізає її з ДНК, потім фермент апуринова/апіримідинова ендонуклеаза розриває ДНК поруч із пошкодженням, ДНК-полімераза вбудовує один або кілька нуклеотидів, а ДНК-лігаза відновлює цілісність ланцюга ДНК. Пізніше Томас Ліндаль описав інші різновиди ДНК-глікозилаз, кожний з яких спеціалізується на репарації певного типу пошкоджень ДНК [26].

Згодом дослідження вчених показали, що репарація ДНК не обмежується лише описаними вище механізмами, а є й інші способи виправлення пошкоджень ДНК. Наприклад, при постреплікативній репарації вихідна послідовність ДНК може відновлюватися шляхом гомологічної рекомбінації з непошкодженою ДНК іншої хромосоми [27]. Для усунення двониткових розривів ДНК можуть використовуватися репарація ДНК шляхом негомологічного злиття кінців (Non-Homologous End Joining – NHEJ) [28] або репарація ДНК шляхом злиття кінців за рахунок мікрогомолгії (Microhomology-Mediated End Joining – MMEJ) [29]. В останньому випадку частина ДНК може втрачатися,

однак це не має великого значення, оскільки втрачені ділянки часто припадають на некодуючі фрагменти ДНК. Є також системи толерантності до пошкодження, коли клітина може функціонувати і навіть ділитися, незважаючи на пошкодження геному. SOS-репарацію ДНК назвали так від назви міжнародного сигналу лиха SOS, оскільки вона вмикається, коли накопичення великої кількості пошкоджень ДНК загрожує життю клітини. Цей вид репарації відкрили у 1975 р. Мирослав Радман [30] і Евелін Віткін [31]. Пошкодження ДНК спричинює активацію білка Rec A (у еукаріотів Rad51), а той, у свою чергу, стимулює розщеплення репресорних білків Lex A, які перешкоджають транскрипції різноманітних генів, пов'язаних з репарацією ДНК. Різна спорідненість білка Lex A до операторних ділянок різних генів дозволяє підібрати адекватну відповідь залежно від ступеня пошкоджень ДНК [32]. Є й інші клітинні системи відповіді на ушкодження, що визначають, як клітина відреагує на пошкодження ДНК: буде ділитися, перестане ділитися і відновить пошкодження чи помре. До речі, за дослідження системи відповіді на пошкодження в 2015 р. американці Стефан Елледж і Евелін Віткін отримали другу за престижністю після Нобелівської – Ласкерівську премію.

Порушення в роботі системи репарації ДНК мають катастрофічні наслідки для організму. Вони викликають важкі захворювання, що характеризуються різноманітними симптомами: неврологічними розладами, імунодефіцитними та аутоімунними станами, передчасним старінням, затримкою росту, патологічними змінами шкіри (сухість, розширення капілярів, пігментація, ускладнене загоювання ран), а також підвищеним ризиком розвитку раку. Прикладами таких захворювань можуть бути хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гантінгтона, Дауна, трихотіодистрофія, прогерія дорослих і дітей, атаксія-телеангіектазія, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, склеродермія та багато інших [33].

Переважає більшість випадків захворювання на рак пов'язані з порушеннями репарації ДНК. Порушення ексцизійної репарації нуклеотидів спричинюють пігментну ксеродерму, при якій перебування на сонці призводить до опіків, а за кілька років життя розвивається рак шкіри. Для таких хворих є характерним навіть рак кінчика язика, який виникає через незначне опромінення під час облизування пересохлих губ на сонці [34]. Генетичні порушення місметч-репарації зумовлюють розвиток спадкового раку кишечника і є найпоширенішою причиною цього захворювання [35]. Діти з дуже серйозними генетичними порушеннями ексцизійної репарації азотистих основ, як правило, просто не народжуються. Вони гинуть ще на ембріональній стадії розвитку. Відомо, що глікозилази, задіяні при цій репарації, можуть мати багато ізоформ, які утворюються внаслідок заміни одного з нуклеотидів у послідовності їх гена. Деякі з цих ізоформ також пов'язані з підвищеним ризиком виникнення онкологічних захворювань [36]. Останнім часом видається перспективним локальне використання інгібіторів ферментів репарації ДНК для лікуван-

ня онкологічних захворювань, адже саме репарація ДНК у ракових клітинах протидіє хіміо- та радіотерапії, які широко застосовують у лікуванні раку. В 2014 р. було затверджено застосування при серозному раку яєчників препарату «Лінпарза» (виробник – AstraZeneca, Велика Британія), діючою речовиною якого є олапаріб – інгібітор полі(АДФри бо за)-полімерази (PARP), що задіяна в репарації ДНК і виконує полі-АДФ-рибозилювання гістонів [37].

Імовірно, що подальше детальне вивчення механізмів репарації дасть змогу створити підходи для цілеспрямованого виправлення певних мутацій, які стануть основою нових методів лікування багатьох тяжких і невиліковних захворювань. Особливо перспективними для такої прицільної генної терапії видаються найсучасніші методи генетичних виправлень (Gene-Editing Techniques), як, наприклад, метод CRISPR/Cas9, або CRISPR/CPF1, чи їх модифікації. Ці методи дозволяють прецизійно вносити зміни в структуру ДНК [38]. Цікаво, що коли ця стаття вже була готова до друку, метод CRISPR/Cas9 було визнано журналом Science як найвизначніше наукове досягнення 2015 р. Хто знає, можливо, воно буде відзначено і Нобелівською премією.

Можливі напрями подальшого розвитку досліджень репарації ДНК обговорювали на конференції Томаса Ліндаля, що відбулася в червні 2015 р. в Осло. Більшість запрошених фахівців у цій галузі науки свого часу працювали в Лабораторії Клер-Холл і є учнями Ліндаля. Цікаво, що сам Томас Ліндаль, підбиваючи підсумки конференції, закликав колег надмірно не захоплюватися прикладними аспектами вивчення репарації ДНК, «припинити труїти щурів» у пошуках нових ліків і повернутися до вивчення фундаментальних питань, які залишаються нез'ясованими [39]. А таких питань, вочевидь, немало. Особливо, якщо взяти до уваги, що ферменти репарації ДНК можуть бути задіяні і в інших важливих процесах. Наприклад, відомо, що система ексцизійної репарації азотистих основ бере участь в епігенетичних процесах: вона забезпечує спрямовану модифікацію ДНК з метою регулювання активності генів [40]. Крім того, ферменти репарації допомагають організму боротися з вірусами. Наприклад, спеціальний фермент АРОВЕС заміняє у ДНК вірусу імунодефіциту людини цитозин на урацил, а урацил-ДНК-глікозилаза потім розщеплює вірусну ДНК [41]. До речі, урацил-ДНК-глікозилаза задіяна також у процесі утворення різноманітності антитіл, що є дуже важливим для формування повноцінної імунної відповіді [42]. Швидше за все, ми ще багато чого не знаємо про призначення ферментів репарації ДНК, і попереду на нас чекає безліч відкриттів.

Відкриття та вивчення механізмів репарації ДНК стало одним із найважливіших досягнень біохімії і молекулярної генетики. Очевидно, що репарація відіграла ключову роль у процесі виникнення та еволюції життя на Землі. На користь цього свідчать експерименти Артура Корнберга, який тривалий час після відкриття ним ДНК-полімераз не міг відтворити в пробірці синтез нормальної спіралі ДНК (утворювалися розгалужені полімери), поки не додав ферменти репарації [43]. Завдяки системі репарації з тисячі пошкоджень ДНК

лише одне призводить до мутації. Протягом життя ці мутації накопичуються і спричиняють онкологічні та генетичні захворювання, старіння організму. Чому система репарації залишає невиправленими деякі пошкодження?

Чому ферменти біосинтезу ДНК роблять помилки при копіюванні генетичної інформації? По-перше, неможливо створити ферменти, які б працювали зі 100 %-ю ефективністю. По-друге, це і не потрібно робити, адже мутації є рушійною силою еволюції. Саме вони забезпечують можливість виникнення абсолютно нових рис і властивостей організмів, які можуть стати корисними в пристосуванні до змінених умов існування. Рак і спадкові захворювання, що виникають через генетичну нестабільність, є своєрідною платою за генетичне різноманіття, необхідне для виживання виду.

HOW CELLS MANAGE TO KEEP DNA MOLECULES UNDAMAGED OR WHY DOES LIFE EXIST ON EARTH

On October 7, 2015 in Stockholm, the capital of Sweden in the frame of the 114th Nobel Week the Nobel Committee of the Royal Swedish Academy has awarded the Nobel Prize in Chemistry 2015 to Tomas Lindahl, Paul Modric and Aziz Sancar. This award is especially prestigious because the Nobel Prize founder was Swedish entrepreneur and inventor Alfred Nobel (1833—1896) who himself was a chemist and who got his fortune due to the dynamite invention. Chemistry was second after physics, which was mentioned in his testament.

ПОСИЛАННЯ

1. Forecasting the 2015 Nobel Prize winner. <http://thomsonreuters.com/en/press-releases/2015/september/thomsonreuters-forecasts-nobel-prize-winners.html>.
2. The 2015 Nobel Prize in Chemistry. Press Release. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/press.html.
3. Watson J.D., Crick F.H. The structure of DNA. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1953. 18: 123.
4. De Bont R., van Larebeke N. Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data. Mutagenesis. 2004. 19(3): 169.
5. DNA damage (naturally occurring). [https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_damage_\(naturally_occurring\)#cite_note-31](https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_damage_(naturally_occurring)#cite_note-31).
6. Gustafsson C.M. Mechanistic studies of DNA repair. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/advanced-chemistryprize2015.pdf.
7. Kelner A. Effect of visible light on the recovery of Streptomyces griseus conidia from ultra-violet irradiation injury. PNAS. 1949. 35: 73.
8. Dulbecco R. Experiments on photoreactivation of bacteriophages inactivated with ultraviolet radiation. J. Bacteriol. 1950. 59(3): 329.
9. Rupert C.S. Photoreactivation of transforming DNA by an enzyme from bakers' yeast. J. Gen. Physiol. 1960. 43(3): 573.
10. Sancar A., Rupert C.S. Cloning of the phr gene and amplification of photolyase in Escherichia coli. Gene. 1978. 4(4): 295.

11. Park H.W., Kim S.T., Sancar A., Deisenhofer J. Crystal structure of DNA photolyase from *Escherichia coli*. *Science*. 1995. 268(5219): 1866.
12. Setlow R.B., Carrier W.L. The disappearance of thymine dimers from DNA: an error-correcting mechanism. *PNAS*. 1964. 51: 226.
13. Boyce R.P., Howard-Flanders P. Release of ultraviolet light-induced thymine dimers from DNA in *E. coli* K-12. *PNAS*. 1964. 51: 293.
14. Pettijohn D., Hanawalt P. Evidence for repair-replication of ultraviolet damaged DNA in bacteria. *J. Mol. Biol.* 1964. 9: 395.
15. Howard-Flanders P., Boyce R.P., Theriot L. Three loci in *Escherichia coli* K-12 that control the excision of pyrimidine dimers and certain other mutagen products from DNA. *Genetics*. 1966. 53(6): 1119.
16. Sancar A., Hack A.M., Rupp W.D. Simple method for identification of plasmid-coded proteins. *J. Bacteriol.* 1979. 137(1): 692.
17. Sancar A., Rupp W.D. A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell*. 1983. 33(1): 249.
18. Petit C., Sancar A. Nucleotide excision repair: from *E. coli* to man. *Biochimie*. 1999. 81(1—2): 15.
19. Kato T.Jr., Todo T., Ayaki H., Ishizaki K., Morita T., Mitra S., Ikenaga M. Cloning of a marsupial DNA photolyase gene and the lack of related nucleotide sequences in placental mammals. *Nucleic Acids Res.* 1994. 22(20): 4119.
20. Sancar A. Regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome. *J. Biol. Chem.* 2004. 279(33): 34079.
21. Wagner R.Jr., Meselson M. Repair tracts in mismatched DNA heteroduplexes. *PNAS*. 1976. 73(11): 4135.
22. Pukkila P.J., Peterson J., Herman G., Modrich P., Meselson M. Effects of high levels of DNA adenine methylation on methyl-directed mismatch repair in *Escherichia coli*. *Genetics*. 1983. 104(4): 571.
23. Lahue R.S., Au K.G., Modrich P. DNA mismatch correction in a defined system. *Science*. 1989. 245(4914): 160.
24. Lindahl T., Nyberg B. Heat-induced deamination of cytosine residues in deoxyribonucleic acid. *Biochemistry*. 1974. 13(16): 3405.
25. Lindahl T. An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. *PNAS*. 1974. 71(9): 3649.
26. Lindahl T. DNA glycosylases in DNA repair. *Basic Life Sci.* 1986. 38: 335.
27. Schiller C.B., Seifert F.U., Linke-Winnebeck C., Hopfner K.P. Structural studies of DNA end detection and resection in homologous recombination. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. 6(10): a017962.
28. Waters C.A., Strande N.T., Wyatt D.W., Pryor J.M., Ramsden D.A. Nonhomologous end joining: a good solution for bad ends. *DNA Repair*. 2014. 17: 39.
29. Sfeir A., Symington L.S. Microhomology-mediated end joining: a back-up survival mechanism or dedicated pathway? *Trends Biochem. Sci.* 2015. 40(11): 701.
30. Radman M. SOS repair hypothesis: phenomenology of an inducible DNA repair which is accompanied by mutagenesis. *Basic Life Sci.* 1975. 5A: 355.

C. I. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 1027-3239. Вісн. НАН України, 2016, № 1

ДЛЯ ЧОГО ПОТРІБНІ ЦИРКАДНІ РИТМИ, АБО ЯК ЗМІНИТИ ХІД «БІОЛОГІЧНОГО ГОДИННИКА»

Нобелівська премія з фізіології чи медицини 2017 р.

2 жовтня Нобелівський комітет при Каролінському медичному інституті оголосив імена лауреатів Нобелівської премії з фізіології і медицини за 2017 рік. Ними стали троє американських учених: Джеффри Холл (Jeffrey C. Hall), Майкл Росбаш (Michael Rosbash) і Майкл Янг (Michael W. Young). Нагороду їм присуджено «за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадний ритм».

Щорічне оголошення лауреатів Нобелівських премій без перебільшення є найбільш очікуваною подією у науковому світі, яка завжди привертає до себе пильну увагу всього суспільства. Цього року 116-й нобелівський тиждень у Стокгольмі розпочався 2 жовтня з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівської премії з фізіології і медицини. Список номінантів на премію містив 361 ім'я вчених, які зробили найвагоміші відкриття в цій галузі. За умовами заповіту засновника Нобелівської премії шведського підприємця і винахідника Альфреда Нобеля (1833—1896) цей список тримається в секреті і може бути оприлюднений тільки через 50 років. Напередодні оголошення рішення Нобелівського комітету відома своїми прогнозами компанія Clarivate Analytics, яка нещодавно відокремилася від Thomson Reuters, назвала найімовірніших претендентів на Нобелівську премію з фізіології та медицини 2017 р. По-перше, це Льюїс Кентлі (Lewis C. Cantley), директор Центру раку Сандри і Едуарда Мейєр при Медичній школі Корнельського університету (Weill Cornell Medicine) у Нью-Йорку (США), який відкрив сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) і з'ясував його роль у рості пухлин. По-друге, ймовірним кандидатом на премію назвали Карла Фрістона (Karl J. Friston), професора Центру нейровізуалізації Wellcome Trust при Університетському коледжі Щорічне оголошення лауреатів Нобелівських премій без перебільшення є найбільш очікуваною подією у науковому світі, яка завжди привертає до себе пильну увагу всього суспільства. Цього року 116-й нобелівський тиждень у Стокгольмі розпочався 2 жовтня з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівської премії з фізіології і медицини. Список номінантів на премію містив 361 ім'я вчених, які зробили найвагоміші відкриття в цій галузі. За умовами заповіту засновника Нобелівської премії шведського підприємця і винахідника Альфреда Нобеля (1833—1896) цей список тримається в секреті і може бути оприлюднений тільки через 50 років.

Напередодні оголошення рішення Нобелівського комітету відома своїми прогнозами компанія Clarivate Analytics, яка нещодавно відокремилася від

Thomson Reuters, назвала найімовірніших претендентів на Нобелівську премію з фізіології та медицини 2017 р. По-перше, це Льюїс Кентлі (Lewis C. Cantley), директор Центру раку Сандри і Едуарда Мейер при Медичній школі Корнельського університету (Weill Cornell Medicine) у Нью-Йорку (США), який відкрив сигнальний шлях фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) і з'ясував його роль у рості пухлин. По-друге, ймовірним кандидатом на премію назвали Карла Фрістона (Karl J. Friston), професора Центру нейровізуалізації Wellcome Trust при Університетському коледжі Лондона (Велика Британія) за його значний внесок у методи аналізу зображень мозку, в тому числі зображень, одержаних за допомогою магнітно-резонансної томографії. Потрете, Нобелівську премію могли б отримати Юань Чан (Yuan Chang) та її чоловік Патрік Мур (Patrick S. Moore) зі школи медицини Пітсбурзького університету (Пенсильванія, США) за відкриття вірусу герпесу людини 8 (HHV8 або KSHV), що викликає саркому Капоші – злоякісне новоутворення шкіри, яке трапляється у 40—60 % людей зі СНІДом [1].

Крім того, багато хто, зокрема й автори статті, очікував, що Нобелівську премію дадуть за відкриття технології редагування геному методом CRISPR/Cas. Цей метод відкрив унікальні можливості для точного, швидкого і дешевого внесення змін у геном (gene editing) практично будь-яких організмів і, зрозуміло, може бути використаний у молекулярній медицині (генній терапії) та у сучасних біотехнологіях. Цими вченими могли бути насамперед Дженніфер Дудна (Jennifer Doudna) з Каліфорнійського університету в Берклі (США) та французька дослідниця Еммануель Шарпентьє (Emmanuelle Charpentier), яка працює в Інституті інфекційної біології Товариства Макса Планка (Берлін, Німеччина) та Університеті Умео (Швеція).

Однак і цього року прогнози експертів не справдилися. Лауреатами 108-ї Нобелівської премії з фізіології та медицини (212—214 за рахунком) стали троє американських учених: Джеффри Холл (Jeffrey C. Hall), Майкл Росбаш (Michael Rosbash) та Майкл Янг (Michael W. Young). Секретар Нобелівського комітету з фізіології та медицини Томас Перлманн (Thomas Perlmann) оголосив мотивування рішення про нагородження: вчені були удостоєні цієї престижної нагороди «за відкриття молекулярних механізмів, що контролюють циркадний ритм». Згідно з офіційним прес-релізом, лауреати «зміogli проникнути всередину «біологічного годинника» та визначити внутрішні механізми його роботи. Їх відкриття розкривають, як рослини, тварини та люди синхронізують свої біологічні ритми зі змінами, що відбуваються на Землі» [2]. Церемонія нагородження лауреатів відбудеться за традицією 10 грудня у Стокгольмі в день смерті Альфреда Нобеля. Король Швеції Карл XVI Густав вручить лауреатам дипломи та золоті медалі, створені шведським скульптором Еріком Ліндбергом, а наступного дня Нобелівський фонд перекаже гроші на їхні банківські рахунки. У зв'язку з падінням курсу шведської крони було прийнято рішення

про збільшення в 2017 р. розміру Нобелівської премії з 8 до 9 млн шведських крон (1,12 млн дол. США).

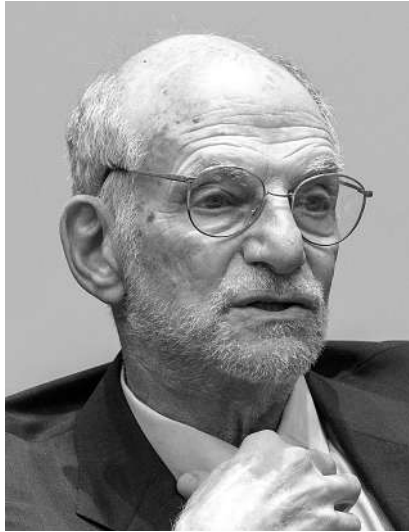
Хто ж ці люди, яким у 2017 р. поталанило отримати Нобелівську премію з фізіології та медицини?



Джеффри Холл (1945)

72-річний заслужений професор біології у відставці **Джеффри Коннор Холл** (англ. *Jeffrey Connor Hall*) працював у США в Брандейському університеті в Уолтемі (штат Массачусетс) та Університеті Мена в Ороно (штат Мен). Джеффри Холл народився 3 травня 1945 р. у Нью-Йорку в сім'ї репортера агентства Associated Press з Брукліна, дитинство провів у передмісті Вашингтона (округ Колумбія). У 18 років він вступив до Амхерстського коледжу в Массачусетсі, де здобув ступінь бакалавра. Джеффри планував присвятити себе медицині, однак під час навчання в коледжі зацікавився генетикою. Першим його вчителем був Філіп Івз (Philip Ives), учень генетика Альфреда Стертеванта (Alfred Sturtevant). Івз передав Холлу секрети роботи з дрозофілами – найпопулярнішим модельним об'єктом генетики. Пізніше Джеффри Холл одержав ступінь магістра у Вашингтонському університеті в Сіетлі (штат Вашингтон) і був рекомендований до вступу в аспірантуру при відділі генетики цього університету, де працював під керівництвом Лоренса Сендлера (Laurence Sandler). У 1971 р. Джеффри Холл захистив дисертацію і почав працювати в лабораторії Сеймура Бензера (Seymour Benzer) в Каліфорнійському технологічному інституті (Пасадена, штат Каліфорнія). З 1974 р. і до виходу на пенсію у 2008 р. він працював у Брандейському університеті (Уолтем, штат Массачусетс), у 2004—2012 рр. за сумісництвом – в Університеті Мена (Ороно, штат Мен). Джеффри Холл нагороджений медаллю Американського

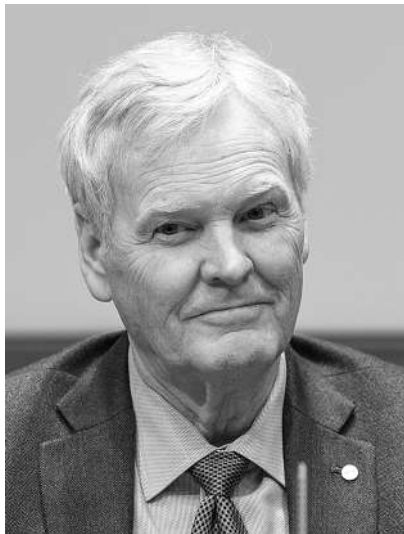
генетичного товариства, є членом Національної академії наук США (2003), його відзначено премією Грубера в галузі нейрології (2009), премією Луїзи Гросс Хорвіц Колумбійського університету (2011), премією Мессрі Університету Південної Каліфорнії, міжнародною премією канадського фонду Gairdner (2012), а також премією Шао в галузі науки про життя та медицини (2013). Зараз Джеффри Холл проживає у сільській місцевості штату Мен. Він залишив науку «через брак фінансування та збільшення інституційної корупції». Кошти від Нобелівської премії планує передати благодійній організації, яка рятує домашніх тварин від повеней, спричинених ураганами.



Майкл Росбаш (1944)

73-річний професор **Майкл Морріс Росбаш** (англ. *Michael Morris Rosbash*) працює у США в Брандейському університеті в Уолтемі (штат Массачусетс), а також є дослідником Медичного інституту Говарда Х'юза у Чеві Чейзі (штат Меріленд). Майкл Росбаш народився 7 березня 1944 р. в Канзас-Сіті (штат Міссурі) в сім'ї єврейських біженців, які залишили нацистську Німеччину в 1938 р. Батько Майкла був синагогальним кантором, а мати – цитопатологом. Коли хлопчику виповнилося 2 роки, родина переїхала до Бостона (штат Массачусетс), а в 10 років він втратив батька, який помер від серцевого нападу. Майкл Росбаш планував стати математиком, але після курсу біології в Каліфорнійському технологічному інституті (Пасадена, штат Каліфорнія) та літньої практики в лабораторії Нормана Девідсона (Norman Davidson) змінив свої наміри. Росбаш закінчив Каліфорнійський технологічний інститут у 1965 р. зі ступенем з хімії. За рахунок стипендії Фулбрайта він упродовж року стажувався у Фізико-хімічному інституті біології в Парижі і в 1970 р. здобув ступінь PhD з біофізики в Массачусетському технологічному інституті. Піс-

ля трьох років докторантури в галузі генетики в Единбурзькому університеті (Велика Британія) Росбаш у 1974 р. почав працювати на факультеті Брандейського університету, де познайомився з Джеффри Холлом, який став не лише співавтором його наукових досліджень, а й другом. У 1980-х роках Росбаш одружився зі своєю аспіранткою Надею Абович (Nadja Abovich), нині має двох дорослих дітей: доньку Таню та пасербицю Паулу. Майкл Росбаш є директором Національного центру поведінкової геноміки Брандейського університету, а з 1989 р. – ще й дослідником Медичного інституту Говарда Х'юза у Чеві Чейзі (штат Меріленд). Крім того, він є співзасновником та членом науково-консультативної ради компанії Hupion Inc. – дочірньої компанії Eli Lilly, що займається розробленням ліків проти розладів центральної нервової системи, а також доклінічною перевіркою ліків щодо їх здатності впливати на процеси сну, порушувати циркадні ритми та викликати звикання. Майкл Росбаш був нагороджений премією для розвитку наукової кар'єри Національного інституту здоров'я (1976—1980), премією для видатних випускників Каліфорнійського технологічного інституту (2001), премією в галузі хронобіології «Правило Ашоффа» (2008), премією Грубера в галузі нейрології (2009), премією Луїзи Гросс Хорвіц Колумбійського університету (2011), міжнародною премією канадського фонду Gairdner (2012), премією Мессрі Університету Південної Каліфорнії (2012), XII щорічною премією фонду Wiley в галузі біомедичних наук (2013) та премією Шао у галузі науки про життя та медицини (2013).



Майкл Янг (1949)

68-річний професор **Майкл Уоррен Янг** (англ. *Michael Warren Young*) працює в Рокфеллерівському університеті у Нью-Йорку (США). Він народився 28 березня 1949 р. в Майямі (штат Флорида). Його батьки були далекі від науки:

батько працював у компанії з продажу алюмінію, мати – секретарем в юридичній фірмі. Однак вони підтримували інтерес хлопчика до науки. Саме з книги Дарвіна, подарованої батьками, Майкл дізнався про існування загадкового «біологічного годинника» і зацікавився цією темою. Згодом сім'я переїхала в Даллас (штат Техас). У Техаському університеті в Остіні в 1971 р. Майкл Янг здобув ступінь бакалавра з біології, а в 1975 р. – докторський ступінь з генетики. Згодом він перейшов до Медичної школи Стенфордського університету (штат Каліфорнія), а через два роки (у 1978 р.) – до Рокфеллерівського університету в Нью-Йорку. Деякий час працював також у Медичному коледжі Ейнштейна в Нью-Йорку. В 1984 р. отримав звання доцента, в 1988 р. – професора, у 2004 р. його було призначено віце-президентом з питань академічних справ Рокфеллерівського університету. У 2007 р. він став членом Національної академії наук США і Американської академії мікробіології. Майкл Янг нагороджений стипендією Фонду Андре та Белли Мейер (1978), пре мією Пітендріга/Ашоффа від Товариства досліджень біологічних ритмів (2006), премією Грубера з нейрології (2009), премією Луїзи Гросс Хорвіц Колумбійського університету (2011), премією Мессрі Університету Південної Каліфорнії (2012), міжнародною премією канадського фонду Gairdner (2012), премією Шао у галузі науки про життя та медицини (2013), XII щорічною премією фонду Wiley в галузі біомедичних наук (2013). Ще в Техаському університеті Майкл зустрів свою майбутню дружину – Лорел Екхардт (Laurel Eckhardt), яка зараз є професором біології в Хантерському коледжі Університету Нью-Йорка. Вони мають двох доньок – Наталі та Аріссу.

Що ж саме відкрили цьогорічні лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини? І що взагалі таке циркадний ритм та «біологічний годинник»?

Циркадні ритми (від лат. *circa* і *diem* – «навколо дня» або «протягом дня») – це циклічні коливання інтенсивності біологічних процесів з періодичністю близько 24 год, яка відповідає часу обертання нашої планети навколо своєї осі та пов'язана з процесом зміни дня і ночі. Циркадні ритми притаманні всім організмам, що живуть на планеті Земля: бактеріям, грибам, рослинам, тваринам і людині. Якщо організм позбавити можливості відчувати зміну дня і ночі (в умовах експериментальної лабораторії або полярної ночі та полярного дня), він все одно буде відтворювати циркадний ритм з тією самою періодичністю, зберігаючи чіткий режим сну та неспання. Біоритми можуть бути пов'язані не лише з добовими, а й з місячними та сезонними змінами. У різні пори року тривалість світлового дня різна, що спонукає біоритми змінюватися, підлаштовуючись під певну пору року. Наприклад, деякі тварини і рослини взимку впадають у сплячку чи анабіоз.

Сформувалося уявлення про складний молекулярний механізм – «біологічний годинник», який керує змінами розумової активності, поведінки, температури, серцевого ритму, кров'яного тиску, складу крові, концентрації гормонів (зокрема, кортизолу, інсуліну та мелатоніну), обміну речовин тощо.

Причому в різних органах і системах максимальна активність спостерігається в різний час. Наприклад, пік фізичної активності у людини припадає на ранній вечір, а різкий стрибок кров'яного тиску – на ранній ранок (саме тому ранці серцеві напади та інсульти трапляються в 2—3 рази частіше), а гормон росту виробляється лише раз на добу, у фазі нічного сну. На роботу цього «годинника» можуть впливати зовнішні чинники, головним з яких є світло. Слід наголосити, що завдяки «біологічному годиннику» живі організми не просто реагують на схід сонця, а здатні передбачати його [3].

Людство знало про існування біоритмів з давніх-давен. Згадки про періодичність явищ живої природи трапляються ще в роботах Гіппократа і Аристотеля, а вперше про циркадні ритми у живих організмів згадується в роботі Андростена (325 р. до н.е.) – вченого, який супроводжував Олександра Македонського в походах і спостерігав зміну положення листя у тамаринда, або індійського фініка (*Tamarindus indicus*), протягом дня. Перший експериментальний доказ існування «відчуття часу» у живих істот було отримано в 1729 р. французьким астрономом Жан-Жаком де Мераном, який спостерігав за ритмічним згортанням і розкриттям листя мімози (*Mimosa pudica*) в умовах цілодобової відсутності світла, а в 1834 р. відомий швейцарський ботанік Огюстен Декандоль визначив, що період рухів листя мімози коротший за добу і становить 22—23 год. У 1880 р. Чарльз Дарвін і його син Френсіс зробили припущення про спадкову природу циркадних ритмів і експериментально довели його, схрещуючи рослини квасолі з різними періодами циркадних ритмів (у гібридів довжина періоду відрізнялася від довжини періоду в обох батьків) [4]. Ендогенну природу циркадних ритмів було остаточно підтверджено вченими з Університету Нью-Йорка в 1984 р. у дослідях з грибами *Neurospora crassa*, проведеними в космосі [5].

Однак як саме влаштований цей точний «годинниковий механізм»? Це залишалося загадкою протягом багатьох століть.

Лише в 1960-х роках розпочалося активне вивчення молекулярного механізму «біологічного годинника». У 1969 р. вчений румунського походження Франц Халберг (Franz Halberg) з Мінесотського університету в Мінеаполісі (США) запропонував назву «хронобіологія» для науки, що вивчає циркадні ритми [6], і став одним з її фундаторів. Невдовзі, в 1971 р., у цій галузі було зроблено значний прорив, і здійснили його Сеймур Бензер (Seymour Benzer) з Каліфорнійського технологічного університету в Пасадені (США) та його студент словацького походження Рональд Конопка (Ron Konopka). Спостерігаючи за життєвим циклом плодових мушок – дрозофіл, Конопка виявив мутантних мух з порушеним циклом (вкороченим, подовженим або аперіодичним). Дослідники припустили, що ці порушення спричинені мутацією в певному гені *period*, або скорочено *per*, і виявили цей ген в Х-хромосомі [7]. Цікаво, що Сеймур Бензер був фізиком за освітою й успішно працював у галузі напівпровідників, але, зацікавившись генетикою, в 1950 р. відкрив новий метод реком-

бінації бактеріофагів, а в 1961 р. разом з Френсісом Кріком довів триплетність генетичного коду. На жаль, він помер у 2007 р., так і не дочекавшись нобелівської нагороди за жодне зі своїх великих відкриттів. Рональд Конопка помер у 2015 р. і також не міг претендувати на Нобелівську премію. Тому цього річної премією було нагороджено вчених, які зробили другий, проте не менш важливий крок на шляху до розкриття таємниці «біологічного годинника».

У 1984 р. Джеффри Холл і Майкл Росбаш, які працювали в Брандейському університеті в Уолтемі, клонували ген *period* і визначили його нуклеотидну послідовність [8]. Разом з Рональдом Конопкою і колегами з Массачусетського та Нью-Йоркського університетів вони виділили функціональну частину гена *per*, клонували її в бактеріях, а потім вставили за допомогою плазмідних векторів мухам з мутаціями в гені *per*. У результаті було отримано мух з нормальним циркадним ритмом [9]. Незалежно від них у тому самому 1984 р. це зробив і Майкл Янг з Рокфеллерівського університету Нью-Йорка [10]. У 1990 р. учень Росбаша Пол Хардін (Paul E. Hardin) помітив циклічні коливання протягом доби мРНК гена *per*, які відбувалися з певним зсувом у часі відносно коливань рівня протеїну PER, що зростав протягом ночі (протеїн синтезувався) та знижувався впродовж дня (протеїн руйнувався під впливом певних факторів, у тому числі світла). Це спостереження дозволило Холлу і Росбашу припустити існування петлі зворотного зв'язку, завдяки якій система регулює сама себе: коли протеїну PER накопичується надто багато, він блокує активність власного гена і припиняє синтез мРНК та протеїну PER [11]. Це було дуже важливе відкриття, оскільки, як виявилось пізніше, на принципі петлі зворотного зв'язку транскрипції/трансляції побудовано регуляцію роботи інших, тоді ще невідомих компонентів «біологічного годинника» у більшості видів живих організмів. У 1992 р. Холл і Росбаш отримали підтвердження своєї гіпотези, виявивши за допомогою імуноцитохімічних методів накопичення протеїну PER протягом ночі всередині клітинного ядра [12].

Однак було абсолютно незрозуміло, як цей протеїн потрапляє в ядро, адже він синтезується в цитоплазмі? Відповідь на це питання в 1994 р. знайшов Майкл Янг, який відкрив новий ген *timeless*, мутації в якому впливали на добові ритми активності дрозофіл [13]. Виявилось, що продукт цього гена TIM утворює комплекс з протеїном PER, захищає його від руйнування і забезпечує доставку в ядро [14]. Крім того, протеїн TIM сам здатен руйнуватися під впливом світла, що сприяє пристосуванню життєвого циклу до зміни дня і ночі [15]. Яким же чином протеїни PER і TIM блокують в ядрі гени?

Це стало зрозумілим після того, як у 1998 р. Холл і Росбаш відкрили у дрозофіли гени транскрипційних факторів *clock* [16] і *cycle* [17]. Слід зауважити, що ген *clock* виявив у миші на рік раніше Джозеф Такахаші (Joseph Takahashi) [18]. Продукти цих генів CLK і CYC утворюють комплекс, який зв'язується з певною послідовністю E-Box (Enhancer Box – CACGTG) у промоторах генів *period*, *timeless* (і, як виявилось пізніше, багатьох інших циркадних генів) та

стимулює їх транскрипцію. Коли комплекс протеїнів PER і TIM потрапляє в ядро, він блокує транскрипційні фактори CLK і CYC, що приводить до інгібування транскрипції генів *period* і *timeless*. До речі, роль послідовностей E-Box в активації гена *period* у 1997 р. з'ясував Пол Хардін [19], який тоді вже не працював з Росбашем, а вперше послідовність E-Box виявили в 1985 р. Сусуму Тонегава (Susumu Tonegawa), лауреат Нобелівської премії з фізіології і медицини 1987 р., який відкрив генетичний принцип походження різноманітності антигін, і Волтер Гілберт (Walter Gilbert), лауреат Нобелівської премії з хімії 1980 р. за відкриття методу секвенування ДНК [20].

ДНК [20]. У 1998 р. Холл і Росбаш також відкрили у дрізофіли ген *sturoochrome*, що кодує протеїн фоторецептора CRY, який реагує на синє та ультрафіолетове світло, забезпечуючи тим самим надходження в мозок інформації про освітленість і час доби [21]. CRY у присутності світла зв'язується з протеїном TIM і сприяє його швидкій деградації, доки TIM не почне знову накопичуватися в темряві [22]. Цікаво, що минулого року китайські вчені заявили про відкриття у дрізофіли протеїну MagR, який взаємодіє з молекулами CRY, утворюючи магніточутливий стрижнеподібний мультимерний комплекс, що орієнтується в магнітному полі Землі певним чином, являючи собою внутрішньоклітинний магнітний рецептор [23].

У тому самому 1998 р. Майкл Янг відкрив ген *dbt* (*double-time*), що кодує протеїн DBT (казеїнкіназу 1), який, як виявилось, фосфорилує протеїн PER, що сприяє його деградації і запобігає утворенню надлишку цього протеїну в цитоплазмі, а також забезпечує стабільність добових ритмів при порушенні зміни дня і ночі, коли порушується циклічність надходження протеїну TIM у цитоплазму. Крім того, протеїн DBT уповільнює накопичення протеїну PER для того, щоб «розтягнути» коливальний цикл до 24 год [24].

Після цього всі зрозуміли, що механізм «біологічного годинника» складніший, ніж здавалося спочатку. Один за одним почали відкривати нові гени, пов'язані з циркадними ритмами: *shaggy* (протеїнкіназа SGG, що фосфорилує TIM і регулює його транспорт у ядро) [25], *casein kinase 2* (протеїнкіназа CK2, що разом з DBT фосфорилує PER) [26], *vriille* та *PAR domain protein 1* (фактори транскрипції VRI та Pdp1, що регулюють транскрипцію CLK) [27, 28], *jetlag* (протеїн JET, що забезпечує деградацію TIM і CRY в протеасомі) [29] та ін. До речі, гени *shaggy*, *vriille* і *PAR domain protein 1* було відкрито за участю лабораторії Майкла Янга.

Отже, виявилось, що в кожній клітині організму є власний, досить складний «біологічний годинник», який відраховує добовий цикл. Але як багатоклітинному організму вдається працювати злагоджено? Як усі ці «годинники» синхронізуються і де знаходиться головний з них – той, що задає ритм?

Нескладно здогадатися, що головний «біологічний годинник» знаходиться у мозку. Ще в 1970-х роках було відомо, що супрахіазмальне ядро гіпоталамуса має стосунок до регуляції сну, і висловлювалося припущення, що

існування у тварин двох піків активності (зранку та ввечері) пояснюється роботою двох пов'язаних генераторів коливань: ранковий генератор М (від англ. morning – ранок) відповідає за активність вранці і прискорюється світлом; вечірній генератор Е (від англ. evening – вечір) зумовлює активність увечері і сповільнюється світлом [30]. Лише через 30 років було встановлено, де саме знаходиться центральний «біологічний годинник» і як він працює. Як виявилося, генератор Е – це дорсальні бічні нейрони LN(d)s супрахіазмального ядра гіпоталамуса, а генератор М – це відповідні вентральні бічні нейрони LN(v)s, які є головними завдяки здатності підтримувати цілодобовий цикл у постійній темряві та синтезувати нейропептид PDF (фактор дисперсії пігменту) [31], що відіграє важливу роль у передаванні сигналу між різними групами нейронів. До речі, PDF було відкрито у дрозофілі в 1998 р. у лабораторії Джеффри Холла [32]. Один з учнів Янга – Джастін Блау (Justin Blau) з Університету Нью-Йорка дослідив супрахіазмальне ядро гіпоталамуса личинок дрозофіли, яке складається всього з 6 нейронів, і показав, що М-клітини вранці активуються за участю протеїну TIM і передають цей сигнал одна одній, а потім – Е-клітинам. Увечері активуються Е-клітини, і все відбувається навпаки [33].

За такого обміну сигналами «годинники» в нейронах синхронізуються і сигнал передається шишкоподібній залозі або епіфізу, який іноді називають «третім оком», оскільки в деяких риб, амфібій і рептилій він розташований на маківці і може отримувати інформацію про освітленість. У ссавців епіфіз знаходиться всередині мозку, але все одно отримує сигнали про освітленість через зорові нерви від гангліозних клітин сітківки, що містять фоточутливі криптохромні та меланопсинові рецептори. Цікаво, що меланопсин хребетних тварин і людини, який бере участь у регулюванні добових циклів, дуже подібний до родопсину безхребетних, який має стосунок до зору [34].

Одержавши сигнал, епіфіз виділяє гормони мелатонін і серотонін, які синхронізують циркадні ритми в усіх клітинах організму. Мелатонін є гормоном сну і синтезується в темряві, а серотонін є гормоном радості, бадьорості та працездатності і виробляється вдень, особливо на яскравому світлі. Дія багатьох антидепресантів ґрунтується на блокуванні зворотного захоплення серотоніну нейронами, які його виділяють. Крім регуляції циркадних ритмів ці гормони виконують в організмі багато інших функцій, наприклад, мелатонін є імуностимулятором і найбільш потужним антиоксидантом, що захищає від ушкоджень ДНК, запобігаючи виникненню раку, а серотонін регулює чутливість больових рецепторів і стимулює згортання крові. Цікаво, що мелатонін синтезується з серотоніну, а саме – є його індольним похідним. Тому порушення сну, які намагаються лікувати мелатоніном, часто спричинені нестачею серотоніну. Слід зазначити, що дослідження ролі серотоніну у функціонуванні головного мозку проводилося в Інституті біохімії АН УРСР ще за життя академіка О.В. Палладіна, зокрема, було темою докторської дисертації М.Д. Курського [35]. У регулюванні синтезу мелатоніну беруть участь гормони кортизол, ес-

троген і тестостерон, а для їх синтезу необхідний холестерин, що міститься в продуктах тваринного походження. Тому неповноцінне харчування також є однією з причин безсоння. Такий механізм синхронізації циркадних ритмів є універсальним і працює як у людини, так і у дрозофіли [36]. Тому неповноцінне харчування також є однією з причин безсоння. Такий механізм синхронізації циркадних ритмів є універсальним і працює як у людини, так і у дрозофіли [36].

Більшість генів, які забезпечують роботу «біологічного годинника» у дрозофіли, мають гомологи у геномах усіх тварин, хоча деталі механізму «годинника» у різних класів тварин можуть різнитися (наприклад, у ссавців є 3 гени *period* і 2 гени *cryptochrome*, а гомолог *CYC* має назву *BMAL1*) [37]. У рослин за роботу «біологічного годинника» відповідають переважно інші протеїни: важливу роль відіграє система протеїнів фітохромів, які реагують на зміну спектрального складу світла і сигналізують про час доби та пору року. Однак «біологічний годинник» рослин працює на тих самих принципах регуляції, які були відкриті цьогорічними нобелівськими лауреатами [38]. Завдяки цим відкриттям біологія циркадних ритмів, або хронобіологія, перетворилася на наукову дисципліну, яка зараз активно вивчає механізми регулювання «біологічного годинника» у різних видів живих організмів і намагається одержати відповіді на безліч нових запитань.

З'являється все більше фактів на користь того, що в регуляції роботи «біологічного годинника» важливу роль відіграють поліморфізм циркадних генів [39], мікроРНК [40], а також епігенетичні процеси (метилування та ацетилювання ДНК і гістонів) [41]. Наявність циркадних коливань в еритроцитах ссавців, що в процесі дозрівання втрачають ядро, рибосоми та мітохондрії, дозволила припустити існування іншого механізму регуляції «біологічного годинника» крім петель зворотного зв'язку транскрипції/трансляції [42]. Таким механізмом можуть бути метаболічні та окисно-відновні цикли, наприклад за участю антиоксидантних протеїнів пероксиредоксинів, які тісно пов'язані з циркадними ритмами і можуть виявитися невід'ємним елементом для їх генерації [43]. Крім того, зараз активно вивчають, як саме організми пристосовують свої «біологічні годинники» до змін не тільки освітленості, а й інших факторів. Встановлено, що циркадний датчик температури знаходиться не в мозку, а на периферії. Важливу роль у передачі інформації про температуру у дрозофіли можуть відігравати фосфоліпаза C, що кодується геном *poGrA*, великий глутамінбагатий протеїн з невідомими поки що функціями, який кодується геном *poSte*, і рецептор *IR25a* [44, 45]. Припускають, що зворотний зв'язок від механосенсорних і, зокрема, пропріоцептивних органів може адаптувати «біологічний годинник» до власних рухів і дій комахи [46].

Уже не вперше Нобелівська премія з фізіології та медицини фактично виявляється премією з біології. Однак від премії з медицини завжди чекають якихось перспектив впровадження в лікувальну практику. Відкриття цьогоріч-

них лауреатів є зразком фундаментальної науки. Як же результати цих досліджень можна використати на практиці, хоча б у віддаленій перспективі?

Уже зараз намагаються підвищити ефективність ліків і зменшити їх побічну дію, застосовуючи медичні препарати в певний період доби, розрахований на основі циркадних ритмів пацієнта. Наприклад, препарати ловастатину, що знижують рівень холестерину, приймають вночі, оскільки саме в цей час рівень його ферменту-«мішені» є найвищим. Також хронотерапевтичні підходи успішно використовують при лікуванні різних видів раку [47].

Всім відомо, що люди поділяються на «сов» і «жайворонків» залежно від здатності ефективно працювати відповідно ввечері чи зранку. Тих, хто активно працює вдень, вчасно засинає ввечері і легко прокидається вранці, називають «голубами». Чим зумовлений такий поділ? Можливо, це звичка або сови – просто ледарі. Здебільшого саме так і є, і порушення сну в таких людей легко вилікувати дотриманням чіткого режиму. Однак у частини людей проблеми зі сном дійсно спричинені генетичними порушеннями в роботі «біологічного годинника». Наприклад, мутація в гені людини *per2* зумовлює синдром передчасної фази сну (*advanced sleep phase syndrome – ASPS*), при якому людина лягає спати засвітла і прокидається вночі, тобто є «гіпержайворонком» [48]. А мутація в гені людини *per3* викликає протилежний ефект – синдром затримки фази сну (*delayed sleep-phase syndrome – DSPS*), коли людина засинає пізно вночі і фізіологічно не здатна прокинутися о сьомій ранку. В 1 із 75 чоловік «совиний» режим спричинений генетичною мутацією протеїну *CRY1* [49]. Іноді жартома виділяють ще одну категорію людей – «дятлів», які активні та бадьорі в будь-який час доби. Виявляється, що в цьому жарті є лише частка жарту: люди, які мало сплять, але при цьому висипаються, дійсно існують. З'ясувалося, що фенотип короткого сну викликаний мутаціями в гені людини *dec2* [50], а транскрипційний фактор *DEC2*, який кодується цим геном, зв'язується з *BMAL1* (гомологом *CLK*) і зумовлює пригнічення активності гена *per1* [51].

Іноді ушкодження ділянок мозку, важливих для роботи «біологічного годинника», викликають дуже серйозні захворювання. Наприклад, мутація в гені пріонового протеїну *PRNP* призводить до утворення амілоїдних бляшок у таламусі та розвитку невиліковного захворювання, яке називається фатальним сімейним безсонням і проявляється безсонням, галюцинаціями, слабоумством та смертю через півтора року від перевтоми і абсолютної нездатності спати. Цікаво, що мутація в цьому самому гені спричинює синдром Крейтцфельдта—Якоба – дистрофічне захворювання ЦНС, яке є проявом пріонової хвороби, або губчастої енцефалопатії [52].

Люди здавна помітили, що неузгодженість між способом життя і «біологічним годинником» може мати негативні наслідки для здоров'я. Зараз цей факт підтверджено епідеміологічними дослідженнями і лабораторними дослідженнями на мишах [53]. Усім відомо, що в разі швидкої зміни часового поясу (наприклад, при перельотах літаком) людина тривалий час (приблизно протягом

тижня) не може пристосуватися до нового ритму життя і перебуває у стані «джетлагу» (від англ. jet – реактивний літак; lag – відставання, зміщення фаз). Ті, кому доводиться багато подорожувати, змінюючи часові пояси, постійно вживають гормони сну та неспання, що шкодить здоров'ю через пригнічення синтезу цих гормонів власним організмом. Іноді людина змушена порушувати природний ритм «біологічного годинника» під впливом певних соціальних факторів: ненормований робочий день або робота у нічну зміну, догляд за маленькими дітьми, які часто не сплять уночі. В такому разі виникає подібний стан «соціального джетлагу», який людина переносить дуже важко. Всі, хто працює вночі, знають, як це складно. Не кожна людина може витримати такий ритм життя, хоча за роботу в нічні зміни й платять більше.

Зараз активно вивчають взаємозв'язок циркадних ритмів і метаболізму, а також причини виникнення метаболічних порушень у разі збою «біологічного годинника» [54]. Хронічне перебування у стані «джетлагу» незалежно від причин, що його викликали, може призвести до фатальних наслідків для здоров'я: пришвидшення старіння, порушення репродуктивної функції у жінок, збільшення ризику розвитку ожиріння, цукрового діабету, інфаркту міокарда, інсульту і навіть раку [55, 56]. Дуже небезпечним є вплив на нервову систему: починаючи від зниження продуктивності праці та депресії до порушення когнітивних функцій і серйозних психічних розладів, що нерідко стають причиною трагічних подій [57]. Так, післяпологова депресія у жінок, зумовлена гормональною перебудовою та «соціальним джетлагом», іноді призводить до вбивства матір'ю дитини. Навіть природні сезонні зміни у роботі «біологічного годинника» здатні спричинити сезонні депресії, неврози або психози. Щоб зменшити розбіжності між робочим графіком та світловим днем, які можуть викликати у населення втрату працездатності, в багатьох країнах (переважно Європи та Північної Америки) два рази на рік змінюють час на 1 год – переходять з літнього часу на зимовий і навпаки.

Хронобіологічні дослідження зараз є актуальними як ніколи, оскільки суспільства розвинених країн охопила криза сну. Пріоритетом для сучасної людини є робота, кар'єра, гроші, а не власне здоров'я. Більше того, відмова від сну вже сприймається як необхідний елемент успіху. З появою електронних гаджетів люди цілодобово можуть працювати, спілкуватися, перебувають у постійній готовності відповісти, прореагувати, а їхній робочий день фактично не закінчується ніколи. Дуже шкідливим є використання яскравого штучного світла вночі, що порушує роботу всіх систем організму. Особливо шкідливим є синє світло світлодіодів (з довжиною хвилі 480 нм), яке часто використовують у сучасних приладах [58]. Не дивно, що безсоння та захворювання, зумовлені порушенням циркадних ритмів, невпинно поширюються. У китайській, японській та корейській мовах навіть з'явилося спеціальне слово, яким позначають смерть на роботі від перевтоми. В англійській чи українській мовах, на щастя, такого слова поки що немає, але невдовзі воно може знадобитися [57]. Вини-

кає питання: якщо неможливо змінити режим роботи чи спосіб життя, чому б не «підкрутити» «біологічний годинник»? Це дуже спокуслива можливість, зважаючи на те, що багатьом людям не вистачає дня для вирішення всіх своїх справ, не кажучи вже про необхідність у майбутньому адаптуватися до іншої тривалості доби в разі колонізації людством інших планет і майбутніх космічних подорожей.

Завдяки відкриттю механізму регулювання циркадних ритмів можна говорити про теоретичну можливість створення препаратів, які могли б відкоригувати цикл. Уже розпочався пошук речовин, які б специфічно взаємодіяли з продуктами циркадних генів. Так, під час скринінгу бібліотеки з 60 тис. малих молекул знайдено речовину, яка взаємодіє з CRY [59]. Якби вдалося розробити подібні препарати, проблеми з недосипанням залишилися б у минулому. Головне, щоб ціна, яку ми маємо заплатити природі за таку можливість, не виявилася занадто високою. Однак чомусь видаються пророчими слова провідного німецького хронобіолога Тілля Реннеберга: «Сумніваюся, що хтось захоче скорочувати тривалість сну, коли ми по-справжньому зрозуміємо, для чого він потрібен» [57].

Проте насамкінець автори статті мають зізнатися, що, на жаль, самі з різних причин часто-густо не дотримуються правил тривалості повноцінного сну.

WHY CIRCADIAN RHYTHMS ARE NEEDED, OR HOW TO CHANGE THE RATE OF THE “BIOLOGICAL CLOCK”

On October 2, the Nobel Committee at Karolinska Institutet announced the names of the winners of the Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2017. They are three American scientists Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, and Michael W. Young. The Prize was awarded to them «for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm».

ПОСИЛАННЯ

1. The 2017 Clarivate Citation Laureates. <https://clarivate.com/2017-citation-laureates/>
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017. Press Release. https://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2017/press.html
3. Circadian rhythm. From Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Circadian_rhythm
4. Circadian rhythm [Циркадный ритм.] https://wikivisually.com/lang-ru/wiki/Циркадный_ритм
5. Sulzman F.M., Ellman D., Fuller C.A., Moore-Ede M.C., Wassmer G. Neurospora circadian rhythms in space: a reexamination of the endogenous-exogenous question. *Science*. 1984. 225: 232. <http://www.jstor.org/stable/1693133>
6. Halberg F. Chronobiology. *Annu. Rev. Physiol.* 1969. 31: 675. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.31.030169.003331>

7. Konopka R.J., Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1971. 68(9): 2112. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.68.9.2112>
8. Reddy P., Zehring W.A., Wheeler D.A., Pirrotta V., Hadfield C., Hall J.C., Rosbash M. Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. Cell. 1984. 38(3): 701. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90265-4](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(84)90265-4)
9. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. Restoration of circadian behavioral rhythms by gene transfer in *Drosophila*. Nature. 1984. 312(5996): 752.
10. Zehring W.A., Wheeler D.A., Reddy P., Konopka R.J., Kyriacou C.P., Rosbash M., Hall J.C. P-element transformation with period locus DNA restores rhythmicity to mutant, arrhythmic *Drosophila melanogaster*. Cell. 1984. 39(2): 369. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90015-1](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(84)90015-1)
11. Hardin P.E., Hall J.C., Rosbash M. Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. Nature. 1990. 343(6258): 536. <http://dx.doi.org/10.1038/343536a0>
12. Liu X., Zwiebel L.J., Hinton D., Benzer S., Hall J.C., Rosbash M.J. The period gene encodes a predominantly nuclear protein in adult *Drosophila*. Neuroscience. 1992. 12(7): 2735.
13. Sehgal A., Price J.L., Man B., Young M.W. Loss of circadian behavioral rhythms and per RNA oscillations in the *Drosophila* mutant timeless. Science. 1994. 263(5153): 1603. <http://dx.doi.org/10.1126/science.8128246>
14. Gekakis N., Saez L., Delahaye-Brown A.M., Myers M.P., Sehgal A., Young M.W., Weitz C.J. Isolation of timeless by PER protein interaction: defective interaction between timeless protein and long-period mutant PERL. Science. 1995. 270(5237): 811. <http://dx.doi.org/10.1126/science.270.5237.811>
15. Myers M.P., Wager-Smith K., Rothenfluh-Hilfiker A., Young M.W. Light-induced degradation of TIMELESS and entrainment of the *Drosophila* circadian clock. Science. 1996. 271(5256): 1736. <http://dx.doi.org/10.1126/science.271.5256.1736>
16. Allada R., White N.E., So W.V., Hall J.C., Rosbash M. A mutant *Drosophila* homolog of mammalian Clock disrupts circadian rhythms and transcription of period and timeless. Cell. 1998. 93(5): 791. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81440-3n](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81440-3n)
17. Rutila J.E., Suri V., Le M., So W.V., Rosbash M., Hall J.C. CYCLE is a second bHLH-PAS clock protein essential for circadian rhythmicity and transcription of *Drosophila* period and timeless. Cell. 1998. 93(5): 805. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81441-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81441-5)
18. King D.P., Zhao Y., Sangoram A.M., Wilsbacher L.D., Tanaka M., Antoch M.P., Steeves T.D., Vitaterna M.H., Kornhauser J.M., Lowrey P.L., Turek F.W., Takahashi J.S. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. Cell. 1997. 89(4): 641. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80245-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80245-7)
19. Hao H., Allen D.L., Hardin P.E. A circadian enhancer mediates PER-dependent mRNA cycling in *Drosophila melanogaster*. Mol. Cell Biol. 1997. 17(7): 3687. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.17.7.3687>
20. Ephrussi A., Church G.M., Tonegawa S., Gilbert W. B lineage--specific interactions of an immunoglobulin enhancer with cellular factors in vivo. Science. 1985. 227(4683): 134. <http://dx.doi.org/10.1126/science.3917574>
21. Emery P., So W.V., Kaneko M., Hall J.C., Rosbash M. CRY, a *Drosophila* clock

- and light-regulated cryptochrome, is a major contributor to circadian rhythm resetting and photosensitivity. *Cell*. 1998. 95(5): 669. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81637-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81637-2)
22. Ceriani M.F., Darlington T.K., Staknis D., Mas P., Petti A.A., Weitz C.J., Kay S.A. Light-dependent sequestration of TIMELESS by CRYPTOCHROME. *Science*. 1999. 285(5427): 553. <http://dx.doi.org/10.1126/science.285.5427.553>
 23. Qin S., Yin H., Yang C., Dou Y., Liu Z., Zhang P., Yu H., Huang Y., Feng J., Hao J., Hao J., Deng L., Yan X., Dong X., Zhao Z., Jiang T., Wang H.W., Luo S.J., Xie C. A magnetic protein biocompass. *Nat. Mater.* 2016. 15(2): 217. <http://dx.doi.org/10.1038/nmat4484>
 24. Price J.L., Blau J., Rothenfluh A., Abodeely M., Kloss B., Young M.W. Double-time is a novel *Drosophila* clock gene that regulates PERIOD protein accumulation. *Cell*. 1998. 94(1): 83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674-\(00\)81224-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674-(00)81224-6)
 25. Martinek S., Inonog S., Manoukian A.S., Young M.W. A role for the segment polarity gene shaggy/GSK-3 in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*. 2001. 105(6): 769. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00383-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00383-X)
 26. Lin J.M., Kilman V.L., Keegan K., Paddock B., Emery-Le M., Rosbash M., Allada R. A role for casein kinase 2alpha in the *Drosophila* circadian clock. *Nature*. 2002. 420(6917): 816. <http://dx.doi.org/10.1038/nature01235>
 27. Blau J., Young M.W. Cycling vrille expression is required for a functional *Drosophila* clock. *Cell*. 1999. 99(6): 661. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81554-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81554-8)
 28. Cyran S.A., Buchsbaum A.M., Reddy K.L., Lin M.C., Glossop N.R., Hardin P.E., Young M.W., Storti R.V., Blau J. vrille, Pdp1, and dClock form a second feedback loop in the *Drosophila* circadian clock. *Cell*. 2003. 112(3): 329. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00074-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00074-6)
 29. Koh K., Zheng X., Sehgal A. JETLAG resets the *Drosophila* circadian clock by promoting light-induced degradation of TIMELESS. *Science*. 2006. 312(5781): 1809. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1124951>
 30. Pittendrigh C.S., Daan S. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. V. Pacemaker structure: a clock for all seasons. *J. Comp. Physiol.* 1976. 106(2): 333. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01417860>
 31. Grima B., Chelot E., Xia R., Rouyer F. Morning and evening peaks of activity rely on different clock neurons of the *Drosophila* brain. *Nature*. 2004. 431(7010): 869. <http://dx.doi.org/10.1038/nature02935>
 32. Park J.H., Hall J.C. Isolation and chronobiological analysis of a neuropeptide pigment-dispersing factor gene in *Drosophila melanogaster*. *J. Biol. Rhythms*. 1998. 13(3): 219. <http://dx.doi.org/10.1177/074873098129000066>
 33. Collins B., Kane E.A., Reeves D.C., Akabas M.H., Blau J. Balance of activity between LN(v)s and glutamatergic dorsal clock neurons promotes robust circadian rhythms in *Drosophila*. *Neuron*. 2012. 74(4): 706. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.02.034>
 34. Hankins M.W., Peirson S.N., Foster R.G. Melanopsin: an exciting photopigment. *Trends Neurosci.* 2008. 31(1): 27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2007.11.002>
 35. Kursky M.D. The role of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in bioenergetic processes: Ph.D (Biol.) thesis. Kyiv, 1971. [Курский М.Д. Роль 5-окситриптамина (серотонина) в биоэнергетических процессах: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Киев, 1971.]

36. Serotonin vs melatonin or balance of nature [Серотонин vs мелатонин или баланс природы] <https://kactaheda.livejournal.com/168608.html>
37. Lowrey P.L., Takahashi J.S. Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation. *Annu. Rev. Genet.* 2000. 34: 533. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genet.34.1.533>
38. Nohales M.A., Kay S.A. Molecular mechanisms at the core of the plant circadian oscillator. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2016. 23(12): 1061. <http://dx.doi.org/10.1038/nsmb.3327>
39. Tauber E., Zordan M., Sandrelli F., Pegoraro M., Osterwalder N., Breda C., Daga A., Selmin A., Monger K., Benna C., Rosato E., Kyriacou C.P., Costa R. Natural selection favors a newly derived timeless allele in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 2007. 316(5833): 1895. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1138412>
40. Chacolla-Huaringa R., Moreno-Cuevas J., Trevino V., Scott S.P. Entrainment of Breast Cell Lines Results in Rhythmic Fluctuations of MicroRNAs. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(7): E1499. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18071499>
41. Feng D., Liu T., Sun Z., Bugge A., Mullican S.E., Alenghat T., Liu X.S., Lazar M.A. A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism. *Science*. 2011. 331(6022): 1315. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1198125>
42. O'Neill J.S., Reddy A.B. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature*. 2011. 469(7331): 498. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09702>
43. Edgar R.S., Green E.W., Zhao Y., van Ooijen G., Olmedo M., Qin X., Xu Y., Pan M., Valekunja U.K., Feeney K.A., Maywood E.S., Hastings M.H., Baliga N.S., Meroow M., Millar A.J., Johnson C.H., Kyriacou C.P., O'Neill J.S., Reddy A.B. Peroxiredoxins are conserved markers of circadian rhythms. *Nature*. 2012. 485(7399): 459. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11088>
44. Sehadova H., Glaser F.T., Gentile C., Simoni A., Giesecke A., Albert J.T., Stanewsky R. Temperature entrainment of *Drosophila*'s circadian clock involves the gene nocte and signaling from peripheral sensory tissues to the brain. *Neuron*. 2009. 64(2): 251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.08.026>
45. Chen C., Buhl E., Xu M., Croset V., Rees J.S., Lilley K.S., Benton R., Hodge J.J., Stanewsky R. *Drosophila* Ionotropic Receptor 25a mediates circadian clock resetting by temperature. *Nature*. 2015. 527(7579): 516. <http://dx.doi.org/10.1038/nature16148>
46. Simoni A., Wolfgang W., Topping M.P., Kavlie R.G., Stanewsky R., Albert J.T. A mechanosensory pathway to the *Drosophila* circadian clock. *Science*. 2014. 343(6170): 525. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1245710>
47. Ozturk N., Ozturk D., Kavakli I.H., Okyar A. Molecular Aspects of Circadian Pharmacology and Relevance for Cancer Chronotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(10): E2168. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102168>
48. Toh K.L., Jones C.R., He Y., Eide E.J., Hinz W.A., Virshup D.M., Ptacek L.J., Fu Y.H. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*. 2001. 291(5506): 1040. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1057499>
49. Patke A., Murphy P.J., Onat O.E., Krieger A.C., Ozcelik T., Campbell S.S., Young M.W. Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. *Cell*. 2017. 169(2): 203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.027>
50. He Y., Jones C.R., Fujiki N., Xu Y., Guo B., Holder J.L. Jr., Rossner M.J., Nishino S.,

- Fu Y.H. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science*. 2009. 325(5942): 866. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1174443>
51. Honma S., Kawamoto T., Takagi Y., Fujimoto K., Sato F., Noshiro M., Kato Y., Honma K. Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. *Nature*. 2002. 419(6909): 841. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405943-6.00010-5>
52. Goldfarb L.G., Petersen R.B., Tabaton M., Brown P., LeBlanc A.C., Montagna P., Cortelli P., Julien J., Vital C., Pendelbury W.W. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*. 1992. 258(5083): 806. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1439789>
53. Roenneberg T., Mewes M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr. Biol*. 2016. 26(10): R432. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
54. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016. 354(6315): 1008. <http://dx.doi.org/10.1126/science.aah4967>
55. Nedeltcheva A.V., Scheer F.A. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2014. 21(4): 293. <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000082>
56. James P., Bertrand K.A., Hart J.E., Schernhammer E.S., Tamimi R.M., Laden F. Outdoor Light at Night and Breast Cancer Incidence in the Nurses' Health Study II. *Environ. Health Perspect*. 2017. 125(8): 087010. <http://dx.doi.org/10.1289/EHP935>
57. Huffington A. The Sleep Revolution. Transforming Your Life, One Night at a Time. (Harmony, 2016). [Хаффингтон А. Революция сна. Как менять свою жизнь ночь за ночью. М.: Альпина Паблишер, 2017.]
58. Hatori M., Gronfier C., Van Gelder R.N., Bernstein P.S., Carreras J., Panda S., Marks F., Sliney D., Hunt C.E., Hirota T., Furukawa T., Tsubota K. Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies. *NPJ Aging Mech. Dis*. 2017. (3): 9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41514-017-0010-2>
59. Hirota T., Kay S.A. Identification of small-molecule modulators of the circadian clock. *Methods Enzymol*. 2015. 551: 267. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.mie.2014.10.015>

С. І. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 1027-3239. Вісн. НАН України, 2017, № 12

НОВА СТРАТЕГІЯ БОРОТЬБИ З РАКОМ, АБО ЯК ПРАЦЮЮТЬ «ГАЛЬМА» СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ

Нобелівська премія з фізіології чи медицини 2018 року

Нобелівську премію з фізіології та медицини у 2018 р. присуджено двом ученим-імунологам – Джеймсу Патрику Еллісону (James Patrick Allison) з Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона при Техаському університеті (США) та Тасуку Хондзьо (Tasuku Honjo) з Кіотського університету (Японія) за «відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом пригнічення негативної імунної регуляції». Найпрестижнішою науковою нагородою 2018 року відзначено втілення в медичну практику результатів сучасних імунологічних досліджень, які останніми роками вже допомагають онкологам успішно боротися зі злякисними пухлинами.

На початку жовтня 2018 р. науковий світ у черговий раз завмер в очікуванні щорічного оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівських премій: 117-й Нобелівський тиждень у Стокгольмі розпочався 1 жовтня з оголошення лауреатів Нобелівської премії з фізіології та медицини.

Напередодні компанія Clarivate Analytics, яка до 2016 р. була відділенням інтелектуальної власності та науки відомої корпорації Thomson Reuters, за аналізом кількості цитувань традиційно оприлюднила список імовірних претендентів на Нобелівську премію з фізіології та медицини 2018 р. [1]. Насамперед було названо ім'я Мінору Канехіса (Minoru Kanehisa), професора Інституту хімічних досліджень Університету Кіото (Японія), який зробив значний внесок у розвиток біоінформатики та створення Кіотської енциклопедії генів і геномів. Іншим потенційним претендентом визначили Соломона Х. Снайдера (Solomon H. Snyder), професора кафедри неврології, фармакології та психіатрії Медичної школи Університету Джона Хопкінса у Балтиморі (США), за відкриття рецепторів для багатьох нейромедіаторів та психотропних агентів, зокрема рецепторів мозку, пов'язаних з опіатами, що сприяло розробленню низки ефективних лікарських препаратів, наприклад знеболювальних. Крім того, Нобелівську премію пророкували Наполеону Феррарі (Napoleone Ferrara), професору кафедри патології Університету штату Каліфорнія в Сан-Дієго (США), який відкрив фактор росту ендотелію судин (VEGF), що дало змогу створити лікарські препарати для гальмування росту судин у злякисних пухлинах, а також для запобігання розвитку сліпоти внаслідок вікової макулодистрофії. Цікаво, що прогнози Clarivate Analytics у певному сенсі справдилися: імена нинішніх лауреатів було передбачено компанією у 2016 р.

Отже, лауреатами 109-ї Нобелівської премії з фізіології та медицини стали двоє імунологів: американець Джеймс Патрик Еллісон (James Patrick Allison) та японець Тасуку Хондзьо (Tasuku Honjo). Секретар Нобелівського комітету з фізіології та медицини Томас Перлманн (Thomas Perlmann) оголосив мотивувальну частину рішення про нагородження: вчених було удостоєно цієї престижної нагороди за «відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом пригнічення негативної імунної регуляції». Згідно з офіційним прес-релізом, лауреати «показали, як різні стратегії гальмування імунітету можуть бути використані для лікування раку. Протиракова терапія, розроблена завдяки їхнім відкриттям, виявилася вражаюче ефективною в боротьбі з цим захворюванням» [2].

10 грудня, в день смерті Альфреда Нобеля, на офіційній церемонії у Стокгольмі Король Швеції Карл XVI Густав вручив лауреатам Нобелівської премії дипломи та золоті медалі, на реверсі яких зображено жінку з розкритою книгою на колінах, яка уособлює Геній медицини. Жінка збирає воду, що ллється з каменя, щоб втамувати спрагу хворої дівчинки, яка стоїть поруч з нею. Розмір грошової винагороди в 2018 р. становив 9 млн крон (\$1,02 млн).

Нам, імунологам, приємно, що Нобелівською премією з фізіології і медицини часто відзначають роботи з імунології. Зокрема, варто згадати, що перша Нобелівська премія з фізіології та медицини була присуджена Емілю фон Берингу в 1901 р. за боротьбу з дифтерією за допомогою антидифтерійної (імунної) сироватки. У 2018 р. Нобелівською премією відзначено не стільки самі відкриття в імунології, скільки втілення в медичну практику результатів сучасних імунологічних досліджень, які вже протягом 7 років допомагають онкологам успішно боротися зі злякисними пухлинами, рятуючи життя пацієнтів.

Боротьба зі злякисним ростом, який часто (і не зовсім коректно) загалом називають «рак», є одним з найважливіших і найглобальніших завдань як медицини, так і всього людства, оскільки рівень захворюваності на рак постійно зростає. Вважають, що кожна третя людина хворіє на рак, і кожна шоста – помирає від нього [3]. Тому не дивно, що Нобелівську премію з фізіології та медицини вже не вперше присуджують за методи боротьби з цим захворюванням. Зокрема, у 1966 р. було відзначено американського винахідника гормональної терапії раку передміхурової залози Чарльза Хаггінса (Charles B. Huggins); у 1988 р. – винахідників хіміотерапії британця Джеймса Блека (James W. Black) і американців Гертруду Елайон (Gertrude B. Elion) та Джорджа Хітчингса (George Hitchings); а у 1990 р. – американських учених, які запропонували проводити трансплантації кісткового мозку при лейкоміях, Джозефа Мюррея (Joseph Murray) і Едварда Томаса (Edward D. Thomas).

Отже, познайомимося ближче з ученими, які були удостоєні честі стати нобелівськими лауреатами з фізіології та медицини 2018 року.

70-річний заслужений професор Джеймс Патрик Еллісон (James Patrick Allison) працює в США в Онкологічному центрі ім. М.Д. Андерсона

(M.D. Anderson Cancer Center) при Техаському університеті. Народився він 7 серпня 1948 р. в м. Еліс (штат Техас), був наймолодшим з трьох синів у сім'ї Альберта Мерфі Еллісона і Констанції Калулі (Лінн). Коли Джеймсу було 11 років, його мати померла від лімфоми (згодом, у 2005 р., його брат також помер від раку передміхурової залози). Стати вченим Джеймса надихнув його шкільний учитель математики. У 1969 р. Джеймс Еллісон здобув бакалаврський ступінь з мікробіології в Техаському університеті в Остіні, а в 1973 р. в тому самому університеті під керівництвом Дж. Баррі Кітто (G. Barrie Kitto) – ступінь доктора філософії з біології.



Джеймс Еллісон (James P. Allison)

У 1974–1977 рр. Джеймс Еллісон проходив стажування у Клінічному і дослідницькому фонді Скриппс (Scripps Clinic and Research Foundation) у Сан-Дієго (штат Каліфорнія), потім, до 1984 р., працював в Онкологічному центрі ім. М.Д. Андерсона при Техаському університеті. У 1985 р. Джеймс Еллісон став професором імунології та директором Науково-дослідної лабораторії раку Каліфорнійського університету в Берклі (Cancer Research Laboratory at the University of California, Berkeley). У 2004 р. перейшов до Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) у Нью-Йорку, де очолював Людвіг-центр з онкологічної імунотерапії (Ludwig Center for Cancer Immunotherapy), кафедру імунології, а також кафедру Коха з імунологічних досліджень. У 2004–2012 рр. Джеймс Еллісон працював у Медичній школі Вейла (Weill Cornell Medicine) та Вищій школі медичних наук Вейла (Weill Cornell Graduate School of Medical Sciences) при Корнелльському університеті у Нью-Йорку, а також у Медичному інституті ім. Говарда Х'юза у Чеві Чейзі (штат Меріленд). У 2012 р. вчений повернувся

до Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона, де створив імунотерапевтичну платформу для дослідження імунної відповіді у хворих на рак.

Джеймс Еллісон є членом Національної академії наук США, Національної медичної академії США, Американської академії мікробіології, Американської асоціації сприяння науці, а також директором Наукової консультативної ради Інституту онкологічних досліджень (Cancer Research Institute). У минулому очолював Американську асоціацію імунологів.

Внесок Джеймса Еллісона в науку відзначено понад 60 нагородами, серед яких премія Якоба Хеселя Габбая з біотехнології та медицини (2011), премія Американської асоціації імунологів за життєві досягнення (2011), премія Novartis з клінічної імунології (2013), премія Тан з біофармацевтичної науки (2014), премія Сент-Дьйорді за прогрес у дослідженні раку Національної фундації досліджень онкологічних захворювань (2014), премія канадського фонду Гарднера в галузі наук про життя (2014), премія Луїзи Гросс Хорвіц (2014), премія Гарві Ізраїльського технологічного інституту (2014), премія Ласкера-Дебейкі з клінічних медичних досліджень (2015), премія Вольфа з медицини (2017), премія Бальзана з імунологічних підходів у терапії раку (2017), Міжнародна премія Короля Фейсала з медицини (2018), медаль ім. Джессі Стівенсона Коваленка (2018), премія медичного центру Олбані з медицини та медико-біологічних досліджень (2018) та ін.

Джеймс Еллісон одружений з Падмані Шарма (Padmanee Sharma), професором Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона індійсько-гаянського походження, яка має трьох доньок від першого шлюбу. Він захоплюється музикою: грає на гармоніці у блюзовій групі імунологів та онкологів Checkpoints та у місцевій групі Checkmates [4].



Тасуку Хондзьо (Tasuku Honjo)

76-річний професор **Тасуку Хондзьо** (Tasuku Honjo) працює в Кіотському університеті (Kyoto University). Народився нобелівський лауреат 27 січня 1942 р. в Кіото. У 1966 р. закінчив медичний факультет Кіотського університету і здобув ступінь магістра, а у 1975 р. під керівництвом Ясутомі Нісідзука (Yasutomi Nishizuka) і Осаму Хаяїсі (Osamu Hayaishi) – ступінь доктора філософії в галузі медичної хімії.

Присвятити себе дослідженням злякисного росту Тасуку Хондзьо вирішив після того, як його однокласник з Медичної школи помер від раку шлунка. Тасуку Хондзьо працював у США: в 1971–1973 рр. – у департаменті ембріології Інституту Карнегі у Вашингтоні (Carnegie Institution of Washington), а в 1973–1977 рр. – у Національному інституті здоров'я США (U.S. National Institutes of Health) в Бетесді (штат Меріленд). Вивчав генетичні основи імунної відповіді у Національному інституті здоров'я дітей та розвитку людини (National Institute of Child Health and Human Development). З 1992 р. Тасуку Хондзьо є постійним науковим співробітником Національного інституту здоров'я США. У 1974–1979 рр. вчений періодично працював доцентом на медичному факультеті Токійського університету, в 1979–1984 рр. – професором кафедри генетики на медичному факультеті Університету Осаки, в 1984–2005 рр. – професором кафедри медичної хімії на медичному факультеті Кіотського університету, а з 2005 р. – професором кафедри імунології та геномної медицини на тому самому факультеті.

У 2012–2017 рр. Тасуку Хондзьо був президентом Державного університету префектури Сідзуока. Він іноземний член Національної академії наук США (з 2001 р.), член Японської академії (з 2005 р.), Німецької академії дослідників природи «Леопольдина» (з 2003 р.), почесний член Американської асоціації

імунологів, член японського імунологічного товариства (яке він очолював у 1999–2000 рр.). Тасуку Хондзьо має цілу низку нагород: премія Роберта Коха (2012), Орден культури від імператора Акіхіто (2013), премія Тан у галузі біофармацевтичної науки (2014), премія Вільяма Б. Коулі (2014), Кіотська премія в галузі фундаментальних наук (2016), премія фонду Воррена Альперта (2017) та ін.

Найбільшим захопленням Тасуку Хондзьо є гра в гольф [5].

Що ж саме відкрили лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини? І що взагалі таке «негативна імунна регуляція»?

Система імунітету виконує в організмі багато різних функцій, які є надважливими починаючи ще до народження організму і до самої його смерті. Зокрема, ця система регулює взаємозв'язок між плодом та матір'ю, впливає на розвиток органів і тканин в онтогенезі, захищає організм від вторгнення чужорідних у генетичному (а отже, і в антигенному) плані об'єктів, наприклад патогенних бактерій, грибів, гельмінтів, «чужих» трансплантантів, знешкоджує власні клітини, які містять чужорідні протеїни (вірусного походження) або власні мутантні протеїни, що є ознакою трансформованих (пухлинних) клітин. Для виконання цих функцій імунна система має потужну «зброю»: по-перше, специфічні імуноглобуліни (антитіла), що зв'язуються з чужорідними об'єктами і сприяють їх виведенню з організму або перетравленню макрофагами, а по-друге, цитотоксичні Т-лімфоцити (Т-кілери) та природні клітини-кілери (НК-клітини), здатні знешкоджувати як чужорідні, так і власні клітини, якщо вони становлять загрозу організму (наприклад, пухлинні клітини). Ця «зброя» є настільки потужною, що може вбити свого «господаря» (іноді так і відбувається при автоімунних порушеннях). Тому імунні клітини використовують спеціальні молекулярні механізми для розпізнавання «свого» і «чужого» та мають складну систему регуляції функцій з великою кількістю «запобіжників», що забезпечує баланс між позитивними реакціями (атакування) і негативними реакціями (гальмування) знешкодження відповідних клітин-«мішеней». Чому ж тоді бактеріальну інфекцію організм може подолати протягом двох тижнів чи навіть менше, а знешкодити злоякісну пухлину здебільшого виявляється не в змозі?

Насамперед вкрай схематично розглянемо, як імунна система взаємодіє з пухлиною, і чому боротьба з раком є надскладним завданням для організму. Внаслідок мутацій, що можуть бути різного походження, здорові клітини трансформуються в пухлинні, які здатні до нестримного розмноження і часто містять змінені протеїни, чужорідні для цього організму. Імунна система «зобов'язана» розпізнати трансформовані клітини та знищити їх. Виконати цю функцію Т-лімфоцитам допомагають дендритні клітини, описані німецьким анатомом Паулем Лангергансом ще наприкінці XIX ст. А от роль дендритних клітин у формуванні специфічного імунітету було відкрито у 1973 р. канадським ученим Ральфом Стайнманом (Ralph M. Steinman), за що йому в 2011 р. було присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини (незважаючи

на смерть ученого за три дні до оголошення імен лауреатів). Більшість дендритних клітин (вони ж – антигенпрезентуючі клітини) мігрують тканинами організму, поглинаючи всі протеїни, що трапляються їм на шляху, і після розщеплення на фрагменти презентують їх на своїй поверхні у складі з протеїнами головного комплексу гістосумісності (МНС II). У лімфатичному вузлі дендритні клітини можуть активувати протипухлинну імунну відповідь щонайменше двох типів. Перший – коли дендритні клітини демонструють експоновані фрагменти чужорідних протеїнів цитотоксичним Т-лімфоцитам, які після розпізнавання «чужого» активуються, розмножуються та вирушають на пошуки клітин-«мішеней». Ці Т-лімфоцити «перевіряють» на поверхні всіх клітин фрагменти внутрішньоклітинних протеїнів, що представлені в комплексі з протеїнами МНС I. І якщо фрагменти внутрішньоклітинних протеїнів розпізнаються як чужорідні, то цитотоксичний Т-лімфоцит вбиває клітину-«мішень», утворюючи дірки в її мембрані і запускаючи в ній спеціальну програму загибелі – апоптоз. Другий тип – активування синтезу специфічних антитіл проти антигенів, що експресовані на поверхні пухлинних клітин. Такі антитіла потім зв'язуються з пухлинними клітинами і активують цитотоксичні НК-клітини, які вбивають відповідні пухлинні клітини (так звана антитілозалежна цитотоксичність).

Дендритні клітини є потужними активаторами цитотоксичних лімфоцитів, і тому вважалось, що вони є чи не головними компонентами у протипухлинному імунитеті. Однак, зараз відомо, що існують різні популяції дендритних клітин, серед яких є такі, що малоефективні в боротьбі з раком або навіть викликають імунологічну толерантність.

В ідеалі жодна мутантна клітина, що стала пухлинною, не повинна залишитися живою. Однак пухлинні клітини використовують багато «хитрощів», щоб уникнути знешкодження імунними клітинами. Вони здатні прибирати комплекси МНС зі своєї поверхні, виділяти речовини, що пригнічують активність імунних клітин, знищувати мутантні протеїни і навіть зливатися з клітинами імунної системи, наприклад з макрофагами [6]. З'являються все нові й нові механізми «обману» імунного захисту організму, оскільки пухлинні клітини постійно «намагаються» змінюватися, підвищувати своє різноманіття, конкурувати між собою за виживання та вдосконалюватися в результаті еволюції. Така стратегія призводить до загибелі багатьох пухлинних клітин, але забезпечує виживання пухлини в цілому та швидку колонізацію організму.

Найпоширеніші до останнього часу традиційні способи лікування онкологічних захворювань (променева терапія та хіміотерапія) ґрунтуються на впливі зовнішніх чинників на клітини, які мають дві головні ознаки пухлинних клітин: вони активно проліферують (розмножуються поділом, але опромінення пошкоджує ДНК і перешкоджає цьому) та є стійкими до апоптозу (токсичні хімічні препарати здатні це успішно долати). Однак зазначені методи лікування недостатньо ефективні, оскільки шкодять в організмі здоровим клітинам,

що активно діляться, та слабо впливають на «сплячі» пухлинні клітини, які є малоактивними. Наслідком такого лікування є занадто тяжкі побічні ефекти, пов'язані з порушенням роботи багатьох систем внутрішніх органів.

Тому ідея імунотерапії, тобто боротьби з онкологічними захворюваннями за допомогою мобілізації внутрішніх сил організму (системи імунітету), виглядає дуже привабливо, адже лише імунна система з її високоспецифічними механізмами розпізнавання потенційно здатна відрізнити пухлинну клітину від здорової.

Вперше імунотерапевтичні ідеї з'явилися в Німеччині наприкінці XIX ст., коли хворих на рак інфікували бактеріями, намагаючись активізувати їхній імунітет, але безуспішно [7]. Проте батьком імунотерапії вважають американського хірурга Вільяма Колі (William B. Coley), який у 1890 р. зіткнувся з випадком, коли близька подруга Джона Рокфеллера, 17-річна дівчина з саркомою, померла від метастазів через 10 тижнів після операції, а німецький емігрант з таким самим діагнозом позбувся пухлини, перехворівши на інфекційне захворювання бешиху (рожу) [8]. Вільям Колі зібрав свідчення про велику кількість подібних випадків і почав вводити пацієнтам у пухлину збудник бешихи, перейшовши згодом до використання неживих бактерій. Він створив вакцину, відому під назвою «токсини Колі» або «флюїди Колі», яка містила вбиті бактерії збудника бешихи *Streptococcus pyogenes* групи А та збудника госпітальних інфекцій *Serratia marcescens*. Цю вакцину продовжували використовувати і після смерті Вільяма Колі у 1936 р., і продавали її до 1962 р. Потім про вакцину забули не стільки через розвиток хіміо- та радіотерапії, скільки через незрозумілість на той час механізму її дії. До речі, у 2005 р. вакцину Колі було відтворено Канадською фармацевтичною фірмою MBVax, яка зараз проводить її клінічні випробування. Крім того, в Японії в 1975 р. після 30 років випробувань було схвалено для використання аналог вакцини Колі – препарат піцибаніл, що містить бактерії непатогенного штаму *Streptococcus pyogenes* групи А, спеціально оброблені для знешкодження токсинів і позбавлення бактерій здатності до розмноження [9]. Задokumentовані результати досліджень Вільяма Колі збереглися завдяки його доньці Хелені Колі Наутс (Helen Coley Nauts), яка на гроші Нельсона Рокфеллера в 1953 р. заснувала Інститут дослідження раку в Нью-Йорку. Імунотерапевтичні методи лікування онкологічних захворювань, розроблені іншими вченими, не були надто ефективними, і до цього способу лікування перестали ставитися серйозно. Однак відкриття, яке зробили нинішні нобелівські лауреати з фізіології та медицини, змусило повірити в перспективність нового імунотерапевтичного підходу до лікування раку.

Історія цього відкриття почалася з детального дослідження взаємодії дендритних клітин з Т-клітинами. Виявилося, що крім Т-клітинного рецептора і комплексу імуногенний пептид-МНС II (pMHC II) у взаємодію вступають багато інших молекул на поверхні цих клітин, утворюючи так званий імунний синапс. Першими було відкрито коstimуляторні молекули: рецептор CD28 на поверхні Т-клітин

[10] і його ліганд В7 (CD80) на поверхні дендритних клітин [11]. Взаємодія цих молекул активувала Т-клітини, стимулювала їх поділ, приводячи імунну систему у стан бойової готовності. Джеймс Еллісон і Тасуку Хондзьо незалежно один від одного відкрили дві інгібуючі молекули, які також входять до складу імунного синапсу і є «гальмами» імунних клітин, – CTLA-4 і PD-1.

Інгібуючу молекулу CTLA-4 (від англ. cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 – антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів), або CD152, Джеймс Еллісон відкрив у 1987 р [12]. Вона виявлялася лише на активованих Т-лімфоцитах. Тому спочатку вважали, що це ще одна костимуляторна молекула, необхідна для активації Т-лімфоцитів. Дж. Еллісон зробив неймовірне припущення, що молекула CTLA-4 потрібна на Т-лімфоцитах не для того, щоб їх активувати, а для того, щоб мати можливість їх зупинити [13]. Потім з'ясували, що молекула CTLA-4 за структурою дуже подібна до CD28 [14], і обидві ці молекули на поверхні Т-клітини конкурують за зв'язування з молекулою В7 на поверхні дендритної клітини, викликаючи протилежні ефекти (активації чи гальмування Т-лімфоцита) [13].

У який же спосіб Т-лімфоцит робить вибір між атакою та бездіяльністю? Виявляється, що до складу імунного синапсу входить багато молекул CD28 і CTLA-4, які намагаються зв'язатися з В7, а кінцевий результат залежить від того, яких молекул зв'язалося з В7 більше [15]. Цікаво, що CTLA-4 зв'язується з В7 сильніше, ніж CD28, що, ймовірно, має значення для запобігання розвитку надмірних імунних реакцій і виникненню автоімунних захворювань [16].

Другу інгібуючу молекулу PD-1 (від англ. programmed death – програмована смерть), або CD279, на поверхні Т-лімфоцитів відкрив Тасуку Хондзьо у 1992 р. [17]. Ця молекула зв'язувалася з рецептором на поверхні дендритної клітини і запускала механізм загибелі Т-лімфоцита. У мишей, позбавлених гена PD-1, розвивалися різноманітні автоімунні ушкодження органів, наприклад автоімунна кардіоміопатія [18]. Тому Тасуку Хондзьо висунув припущення, що PD-1 стримує Т-лімфоцити від ушкодження здорових клітин і перешкоджає автоімунній агресії. Об'єднаними зусиллями кількох наукових груп (зокрема й групи Т. Хондзьо) було знайдено рецептори PD-L1

[19] і PD-L2 [20] на поверхні дендритної клітини, які взаємодіють з PD-1. Цікаво, що за структурою молекула PD-1 виявилася подібною до CD28 і CTLA-4, а молекула PD-L1 – до В7, хоча ці молекули є головними компонентами двох абсолютно незалежних механізмів інгібування імунної активності [21]. У 2002 р. одночасно група Тасуку Хондзьо [22] і група Ліпінга Чена [23] зробили припущення про наявність рецепторів PD-L на пухлинних клітинах для пригнічення активності Т-лімфоцитів і про можливість блокування рецептора PD-L з метою лікування раку.

Згодом інгібуючі молекули CTLA-4 і PD-1 назвали імунними чекпоінтами (від англ. checkpoint – контрольна точка, або точка перевірки). Тобто це – точка прийняття рішення, в якій визначається подальша доля імунної клітини.

Цю назву дали за аналогією з клітинними чекпоінтами – контрольними точками клітинного циклу, в яких вирішується, чи відбудеться поділ клітини. До речі, відкриття та дослідження клітинних чекпоінтів американцем Леландом Хартвеллом (Leland Hartwell) і британцями Тімоті Хантом (Timothy Hunt) та Полом Нерсом (Paul M. Nurse) також було відзначено Нобелівською премією з фізіології та медицини у 2001 р. Після відкриття імунних чекпоінтів розпочалися пошуки способу їх стимулювання для боротьби з автоімунними захворюваннями [24]. Заслугою Джеймса Еллісона і Тасуку Хондзьо є те, що вони подивилися на імунні чекпоінти під іншим кутом зору та запропонували (спочатку Дж. Еллісон [25], а потім і Т. Хондзьо [22]), навпаки, активувати Т-клітини для боротьби з раком за допомогою специфічних інгібіторів імунних чекпоінтів (наприклад, антитіл проти CTLA-4 і PD-1). Такі антитіла заважали б імунним чекпоінтам взаємодіяти з молекулами B7 і PD-L1 дендритних клітин, унаслідок чого Т-лімфоцит, не отримавши інгібуючих сигналів, розпочав би активно атакувати пухлинні клітини (хоча неминуче пошкодив би і здорові клітини, викликавши автоімунні ускладнення).

Перший експеримент на мишах, поставлений Джеймсом Еллісоном наприкінці 1994 р., дав фантастичні результати: антитіла проти CTLA-4 стимулювали імунну відповідь і позбавили експериментальних тварин від пухлин [25]. Протягом трьох наступних років було перевірено дію інгібітора CTLA-4 на різні типи пухлин: рак передміхурової залози, рак молочної залози, меланому. У 2005 р. група Тасуку Хондзьо [26] одночасно з групою Ліпінга Чена [27] опублікували аналогічні результати експериментів із застосуванням антитіл проти PD-1 як протипухлинних засобів.

Однак ці відкриття не зацікавили виробників фармацевтичних препаратів, передусім через високий ризик важких побічних ефектів у вигляді автоімунних захворювань. Лише завдяки наполегливості Джеймса Еллісона в 1999 р. маленька біотехнологічна компанія Medarex з Принстона (Нью-Джерсі, США), яка пізніше була придбана фірмою Bristol-Myers Squibb, за допомогою технології трансгенних мишей створила людське моноклональне антитіло проти CTLA-4, яке назвали іпілілумаб (ipilimumab) [28]. Перше антитіло проти PD-1 – ніволумаб (nivolumab) було розроблено компанією Ono Pharmaceuticals (на ранній стадії – у співпраці з Bristol-Myers Squibb). Випробування препарату Opdivo (ніволумаб), розпочаті у 2006 р., продемонстрували обнадійливі результати: успішність лікування становила 20–25 % у хворих з раком легень, нирок і меланомою, причому ефект був тривалим, а в деяких випадках спостерігався повний регрес пухлини [29].

Лише через 15 років після відкриття імунних чекпоінтів FDA – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США дозволило використовувати ліки на основі їх інгібіторів. Зараз на ринку є шість таких препаратів. Першим лікарським засобом на основі інгібіторів імунних чекпоінтів (антитіл проти CTLA-4), схваленим у 2011 р. для лікуван-

ня меланоми, став іпілімумаб або Єрвой (Yervoy). У 2014 р. було схвалено два препарати на основі моноклональних антитіл проти PD-1: ніволумаб (Opdivo) та пембролізумаб (Keytruda); у 2016 р. – препарат атезолізумаб (Tecentriq) на основі антитіл проти PD-L1, а у 2017 р. – ще два препарати на основі антитіл проти PD-L1 – авелумаб (Bavencio) і дурвалумаб (Imfinzi).

Інгібітори імунних чекпоїнтів продемонстрували ефективність при лікуванні меланоми, розвиненого недрібноклітинного раку легень, раку нирок, рідкісної форми раку шкіри – карциноми Меркеля (антитіло – авелумаб), карциноми сечового міхура, лімфоми. Причому інгібітори взаємодії PD-1 з PD-L1 виявилися більш ефективними та викликали менше ускладнень, ніж інгібітори CTLA-4 [30], мабуть, через те, що вони здатні блокувати інгібуючі сигнали не тільки від дендритних клітин, а й від пухлинних клітин, діяти локально та більш вибірково. Ще ефективнішою виявилася комбінована терапія, при якій блокуються механізми дії обох імунних чекпоїнтів [31].

Протягом кількох останніх років імунотерапія стала одним із чотирьох основних підходів до лікування онкологічних захворювань (разом із хірургічним втручанням, променевою терапією та хіміотерапією). Нові імунотерапевтичні препарати врятували життя багатьом онкохворим. Серед них найвідоміший пацієнт – лауреат Нобелівської премії миру 2002 р., 39-й президент США (1977–1981 рр.) Джиммі Картер, якому у віці 91 рік вдалося подолати меланому з метастазами у мозку та печінці за допомогою променевої терапії і препарату Кітруда (Keytruda), або пембролізумаб, – першого схваленого в США моноклонального антитіла проти PD-1 [32]. Виживання без рецидивів після 1,5 року лікування пембролізумабом при меланомі з метастазами зараз становить 71 % [33], хоча зовсім недавно для більшості пацієнтів такий діагноз означав смерть протягом 2 років. Завдяки імунотерапії успішність лікування лімфоми Ходжкіна сьогодні становить 50–90 % [34]. Ці результати не можуть не вражати.

На жаль, застосування інгібіторів імунних чекпоїнтів не гарантує виживання всіх хворих на рак, і до повної перемоги над цим захворюванням ще далеко. Справа в тому, що інгібітори імунних чекпоїнтів діють не на всі типи пухлин однаково ефективно. Хоча останнім часом з'являється все більше інформації про те, що ефективність лікування інгібіторами імунних чекпоїнтів більшою мірою пов'язана не з типом пухлинної тканини, а з генетичною характеристикою раку [35]. Для того щоб імунотерапія спрацювала, пухлина має бути імуногенною та доступною для розпізнавання: вона повинна представляти на своїй поверхні змінені власні антигени, які можуть бути розпізнані Т-лімфоцитами як «чужі». Недарма чутливою до інгібіторів імунних чекпоїнтів виявилася меланома, яка накопичує дуже багато мутацій і є сильно імуногенною. Відомо, що ефективність лікування безпосередньо пов'язана зі здатністю Т-лімфоцитів проникати всередину пухлини (інфільтруючі Т-лімфоцити) і там активуватися, причому дуже важливим є нормальний перебіг процесу розпізнавання цитотоксичними Т-лімфоцитами пухлинних антигенів. Мабуть,

тому ефективність дії інгібіторів чекпоінтів залежить від генотипу пацієнта (чим різноманітніші його молекули МНС I, тим вищі шанси на успіх) [36]. Очевидно, що на кінцевий результат імунотерапії можуть впливати не тільки набір мутацій у пухлинних клітинах [35] та їх відображення в представлених Т-лімфоцитам антигенах, а й інші різноманітні чинники: перенесені людиною інфекції, вакцинація, вплив нормофлори [37] та цитокінів (наприклад, TGF β пригнічує проникнення Т-клітин у пухлину [38]).

Незалежно від результату імунотерапевтичне лікування викликає серйозні побічні ефекти аутоімунного характеру, які можуть бути небезпечними для життя: запалення гіпофіза, руйнування кори надниркових залоз, пневмонія тощо [39]. Тому пацієнти, які проходять лікування інгібіторами імунних чекпоінтів, часто потребують підтримувальної терапії гормональними та протизапальними препаратами. Зараз активно досліджуються можливості поєднання інгібіторів імунних чекпоінтів з іншими засобами лікування раку та різними підтримувальними препаратами. Важливим напрямом досліджень для поліпшення лікування пацієнтів і зниження витрат є пошук маркерів, за якими можна передбачити, чи буде ефективним імунотерапевтичне лікування конкретного пацієнта. Також дуже важливими є дослідження механізму дії інгібіторів імунних чекпоінтів, який і досі до кінця не зрозумілий. Наприклад, невідомо, на що діють інгібітори CTLA-4: на цитотоксичні Т-лімфоцити, дендритні клітини чи регуляторні Т-клітини, здатні пригнічувати інші типи Т-лімфоцитів. І як інгібітори PD-1 успішно діють проти пухлин, які не мають молекул PD-L1?

В Україні лікування онкохворих інгібіторами імунних чекпоінтів проводять протягом останніх п'яти років. Однак, оскільки в нашій країні не працює загальноприйнята в міжнародній практиці система реімбурсації (виплати державою компенсацій), дозволити собі таке лікування можуть далеко не всі пацієнти (вартість лікування становить приблизно 150 тис. грн на місяць, тривалість – від 2–3 тижнів до кількох років). До того ж в Україні офіційно зареєстровано лише два препарати: пембролізумаб (Кітруда) і атезолізумаб (Тецентрик) [40]. Вони є у продажу лише в кількох аптеках Києва, а ціна на них вища, ніж за кордоном (100–120 тис. грн за 4 мл (100 мг) пембролізумабу та 180–220 тис. грн за 20 мл (1,2 г) атезолізумабу). Ймовірно, можливості для широкого використання в медичній практиці найсучасніших досягнень світової науки зростуть із введенням обов'язкового медичного страхування. Зараз для більшості пацієнтів шанс отримати імунотерапевтичне лікування, про яке йдеться в цій статті, є лише в разі участі у клінічних випробуваннях закордонних інгібіторів чекпоінтів, які проводяться в Київському міському клінічному онкологічному центрі, київському Національному інституті раку, а також у Центрі міжнародних клінічних досліджень при 4-й міській лікарні Дніпра.

Одночасно з розвитком терапії на основі інгібіторів імунних чекпоінтів розвиваються й інші імунотерапевтичні напрями: терапія антигенпрезентуючими дендритними клітинами, протипухлинна вакцинація та перша генна те-

рапія раку на основі химерного антигенного рецептора Т-клітин (CAR-T, від англ. chimeric antigen receptor T-cell therapy). Розробляються також аналогічні імунотерапевтичні підходи із залученням природних кілерів (NK-клітин) [41].

При терапії антигенпрезентуючими дендритними клітинами у хворого вилучають з крові моноцити, примушують їх диференціюватися в дендритні клітини, які «знайомлять» з антигенами, виділеними з пухлини саме цього хворого, а потім повертають до організму. Дендритні клітини презентують антиген цитотоксичним Т-лімфоцитам і активують їх для боротьби з пухлиною. Цей метод став першим імунотерапевтичним методом, який було схвалено FDA у 2010 р. для лікування раку простати [42].

Простішим у технічному сенсі і дешевшим варіантом такого лікування є протипухлинна вакцинація, коли антигени пухлини вводять в організм, як звичайну вакцину, де вони захоплюються дендритними клітинами, які, у свою чергу, активують Т-лімфоцити для боротьби з пухлиною. Такі індивідуальні вакцини (автовакцини) розробляють і в Україні, в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України [43] за ідеєю, яку запропонували ще у 1960–1970-х роках член-кореспондент АН УРСР Д.Г. Затула і професор М.П. Мазуренко. Є багато методичних підходів до виготовлення протипухлинних вакцин, зокрема, випробовують ДНК- і РНК-вакцини. Наприклад, отримано позитивні результати при лікуванні хворих на меланому РНК-ліпоплексами – наночастинками з негативним зарядом, що містять ліпідний носій, який забезпечує проникнення в тканини, та РНК, що кодує пухлинні антигени [44]. Такі комплекси стимулювали не тільки Т-клітинну імунну відповідь, а й виділення дендритними клітинами та макрофагами значної кількості інтерферону α , що сприяло знешкодженню пухлини. З метою поліпшення протипухлинної терапії (зменшення токсичності протипухлинних препаратів та цільової їх доставки до пухлинних клітин) у відділі молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України було створено наноконструкцію імуноліпосом, що склалися з ліпосом, на поверхні яких знаходилися рекомбінантні scFv-антитіла (від англ. single chain fragment variable – одноланцюговий варіабельний фрагмент), специфічні до онкомаркера proHB-EGF (від англ. heparin binding epidermal growth factor – like growth factor – гепарин-зв’язуючий фактор росту, подібний до епідермального фактора росту), який у значній кількості експресується на поверхні пухлинних клітин [45].

При терапії CAR-T у хворого вилучають Т-лімфоцити і модифікують їх на генетичному рівні, внаслідок чого Т-лімфоцити починають експресувати на поверхні химерний антигенний рецептор, до складу якого входить специфічне до певного пухлинного антигену scFv-антитіло, що за будовою нагадує активний центр природного антитіла. В серпні 2017 р. у США вперше було схвалено терапію CAR-T для лікування В-клітинної гострої лімфобластної лейкемії – Tisagenlecleucel (Kymriah), при якій генетична модифікація частини

Т-лімфоцитів хворого приводить до експресії на них химерного антиген-розпізнавального рецептора, частиною якого є scFv-антитіло проти маркера В-клітин CD19. Одноразове введення таких Т-лімфоцитів коштує близько 500 тис. дол. США. Зараз досліджуються та проходять клінічні випробування понад 300 різних варіантів терапії CAR-T, зокрема терапія TanCAR з біспецифічними химерними антигенними рецепторами, які запобігають так званій «втечі» пухлинного антигену внаслідок мутацій; системи універсальних антигенних рецепторів (наприклад, SUPRA CAR), в яких можна легко змінити специфічність scFv-антитіла, а також терапія nanoCAR на основі однодоменних наноантитіл, які завдяки малому розміру вирішують проблеми агрегації та імуногенності scFv [46].

Час покаже, який метод лікування (або комбінація методів) виявиться найефективнішим. А на сьогодні результати використання інгібіторів імунних чекпоінтів свідчать, що розроблення цього методу не дарма вважають найбільшим проривом у терапії пухлин за останні 20 років. Очевидно, що ми перебуваємо лише на початку вивчення описаних механізмів імунорегуляції та імунотерапії і що, ймовірно, є інші імунні чекпоінти або допоміжні молекули, які беруть участь у механізмах інгібування протипухлинного імунітету. Ясно одне, що рано чи пізно розвиток фундаментальної науки приведе до появи надзвичайно ефективних препаратів і методів лікування раку – одного з найжахливіших захворювань людини.

A NEW STRATEGY FOR FIGHTING CANCER, OR HOW THE “BRAKE” OF THE IMMUNE SYSTEM WORKS

The Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2018 was awarded to two immunologists – James Patrick Allison from the M.D. Anderson Cancer Center at the University of Texas (USA) and Tasuku Honjo from Kyoto University (Japan) for “the discovery of cancer therapy through inhibition of negative immune regulation”. The most prestigious scientific award in 2018 celebrated the implementation of the results of modern immunological research in medical practice, which in recent years has already helped the oncologists successfully fight malignant tumors.

ПОСИЛАННЯ

1. The 2018 Clarivate Citation Laureates. <https://web.ornl.gov/sci/first/ClarivateAnalyticCitationLaureates.pdf>
2. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
3. Global Cancer Observatory, 2018. <http://gco.iarc.fr/>
4. From Wikipedia, the free encyclopedia. James P. Allison. https://en.wikipedia.org/wiki/James_P_Allison
5. From Wikipedia, the free encyclopedia. Tasuku Honjo. https://en.wikipedia.org/wiki/Tasuku_Honjo

6. Gast C.E., Silk A.D., Zarour L., Riegler L., Burkhart J.G., Gustafson K.T., Parappilly M.S., Roh-Johnson M., Goodman J.R., Olson B., Schmidt M., Swain J.R., Davies P.S., Shasthri V., Iizuka S., Flynn P., Watson S., Korkola J., Courtneidge S.A., Fischer J.M., Jaboin J., Billingsley K.G., Lopez C.D., Burchard J., Gray J., Coussens L.M., Sheppard B.C., Wong M.H. Cell fusion potentiates tumor heterogeneity and reveals circulating hybrid cells that correlate with stage and survival. *Science Advances*. 2018. 4(9): eaat7828. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7828>
7. Busch W. Aus der Sitzung der medizinischen Section vom 18 November 1867. *Berliner klinische Wochenschr.* 1868. 5: 137.
8. Coley W.B. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg.* 1891. 14(3): 199.
9. From Wikipedia. Coley's toxins. https://en.wikipedia.org/wiki/Coley_%27s_toxins [Материал из Википедии. Противораковая вакцина Вильяма Коли. https://ru.wikipedia.org/wiki/Противораковая_вакцина_Вильяма_Коли]
10. Lesslauer W., Koning F., Ottenhoff T., Giphart M., Goulmy E., van Rood J.J. T90/44 (9.3 antigen). A cell surface molecule with a function in human T cell activation. *Eur. J. Immunol.* 1986. 16(10): 1289. <https://doi.org/10.1002/eji.1830161017>
11. López de Castro J.A., Orr H.T., Robb R.J., Kostyk T.G., Mann D.L., Strominger J.L. Complete amino acid sequence of a papain-solubilized human histocompatibility antigen HLA-B7. 1. Isolation and amino acid composition of fragments and of tryptic and chymotryptic peptides. *Biochemistry.* 1979. 18(25): 5704. <https://doi.org/10.1021/bi00592a029>
12. Brunet J.F., Denizot F., Luciani M.F., Roux-Dosseto M., Suzan M., Mattei M.G., Golstein P. A new member of the immunoglobulin superfamily – CTLA-4. *Nature.* 1987. 328(6127): 267. <https://doi.org/10.1038/328267a0>
13. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.* 1995. 182(2): 459.
14. Harper K., Balzano C., Rouvier E., Mattéi M.G., Luciani M.F., Golstein P. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. *J. Immunol.* 1991. 147(3): 1037.
15. Egen J.G., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity.* 2002. 16(1): 23. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00259-X)
16. Ganesan A., Moon T.C., Barakat K.H. Revealing the atomistic details behind the binding of B7-1 to CD28 and CTLA-4: A comprehensive protein-protein modelling study. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2018. 1862(12): 2764. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.08.010>
17. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992. 11(11): 3887. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
18. Nishimura H., Okazaki T., Tanaka Y., Nakatani K., Hara M., Matsumori A., Sasayama S., Mizoguchi A., Hiai H., Minato N., Honjo T. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 2001. 291(5502): 319. <https://doi.org/10.1126/science.291.5502.319>
19. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V.,

- Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.* 2000. **192**(7): 1027. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
20. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A.J., Brown J.A., Nunes R., Greenfield E.A., Bourque K., Boussiotis V.A., Carter L.L., Carreno B.M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A.H., Freeman G.J. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat. Immunol.* 2001. **2**(3): 261. <https://doi.org/10.1038/85330>
 21. Zhang X., Schwartz J.C., Guo X., Bhatia S., Cao E., Lorenz M., Cammer M., Chen L., Zhang Z.Y., Edidin M.A., Nathenson S.G., Almo S.C. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity.* 2004. **20**(3): 337. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(04\)00051-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(04)00051-2)
 22. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. **99**(19): 12293. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
 23. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Len-non V.A., Celis E., Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.* 2002. **8**(8): 793. <https://doi.org/10.1038/nm730>
 24. Lenschow D.J., Zeng Y., Thistlethwaite J.R., Montag A., Brady W., Gibson M.G., Linsley P.S., Bluestone J.A. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4lg. *Science.* 1992. **257**(5071): 789. <https://doi.org/10.1126/science.1323143>
 25. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996. **271**(5256): 1734. <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>
 26. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int. Immunol.* 2005. **17**(2): 133. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh194>
 27. Hirano F., Kaneko K., Tamura H., Dong H., Wang S., Ichikawa M., Rietz C., Flies D.B., Lau J.S., Zhu G., Tamada K., Chen L. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005. **65**(3): 1089.
 28. Wolchok J.D., Hodi F.S., Weber J.S., Allison J.P., Urba W.J., Robert C., O'Day S.J., Hoos A., Humphrey R., Berman D.M., Lonberg N., Korman A.J. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2013. **1291**: 1. <https://doi.org/10.1111/nyas.12180>
 29. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012. **366**(26): 2443. <https://doi.org/2443.10.1056/NEJMoa1200690>
 30. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L.,

- Dalle S., Schenker M., Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., Grob J.J., Butler M.O., Middleton M.R., Maio M., Atkinson V., Queirolo P., Gonzalez R., Kudchadkar R.R., Smylie M., Meyer N., Mortier L., Atkins M.B., Long G.V., Bhatia S., Lebbé C., Rutkowski P., Yokota K., Yamazaki N., Kim T.M., de Pril V., Sabater J., Qureshi A., Larkin J., Ascierto P.A.; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017. **377**(19): 1824. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
31. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Wagstaff J., Schadendorf D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino M.S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur G., Lebbé C., Ascierto P.A., Long G.V., Cebon J., Sosman J., Postow M.A., Callahan M.K., Walker D., Rollin L., Bhole R., Hodi F.S., Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017. **377**(14): 1345. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
 32. USA former president Carter recovered from brain cancer. <https://korrespondent.net/world/3599395-eks-prezydent-ssha-karter-yzlechytsia-ot-raka-mozgha> [Экс-президент США Картер излечился от рака мозга. <https://korrespondent.net/world/3599395-eks-prezydent-ssha-karter-yzlechytsia-ot-raka-mozgha>]
 33. Eggermont A.M.M., Robert C., Ribas A. The new era of adjuvant therapies for melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. **15**(9): 535. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0048-5>
 34. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015. **372**(4): 311. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>
 35. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015. **348**(6230): 124. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>
 36. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., Weber J.K., Samstein R.M., Makarov V., Kuo F., Kendall S.M., Requena D., Riaz N., Greenbaum B., Carroll J., Garon E., Hyman D.M., Zehir A., Solit D., Berger M., Zhou R., Rizvi N.A., Chan T.A. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018. **359**(6375): 582. <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>
 37. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquilot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Lloriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based

- immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018. **359**(6371): 91. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
38. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E. III, Koepfen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banchereau R., Yang Y., Guan Y., Chalouni C., Ziai J., Şenbabaoğlu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltman J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Loriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018. **554**(7693): 544. <https://doi.org/10.1038/nature25501>
 39. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* 2018. **378**(2): 158. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
 40. Liskovych M. Nobel Prize in Medicine is a forward step in immunotherapy of cancer. Rather costly yet... <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2551020-nobel-z-medicini-ce-krok-vpered-v-imunoterapii-raku-nedesevij-pokiso.html> [Ліскович М. Нобель з медицини – це крок вперед в імунотерапії раку. Недешевий поки що... <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2551020-nobel-z-medicini-ce-krok-vpered-v-imunoterapii-raku-nedesevij-poki-so.html>]
 41. Fang F., Xiao W., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for cancer. *Semin. Immunol.* 2017. **31**: 37. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.07.009>
 42. Mulcahy N. FDA Approves provenge, the first immunotherapy for metastatic prostate cancer. <https://www.medscape.com/viewarticle/721014>
 43. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine. Anticancer autovaccinum. <http://iepor.org.ua/innovations/anticancer-autovaccinum.html> [Сайт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Протипухлинна аутовакцина. <http://iepor.org.ua/innovations/anticancer-autovaccinum.html>]
 44. Kranz L.M., Diken M., Haas H., Kreiter S., Loquai C., Reuter K.C., Meng M., Fritz D., Vascotto F., Hefesha H., Grunwitz C., Vormehr M., Hüseemann Y., Selmi A., Kuhn A.N., Buck J., Derhovannessian E., Rae R., Attig S., Diekmann J., Jabulowsky R.A., Heesch S., Hassel J., Langguth P., Grabbe S., Huber C., Türeci Ö., Sahin U. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*. 2016. **534**(7607): 396. <https://doi.org/10.1038/nature18300>
 45. Oleinik E.S., Labyntsev A.Yu., Manoylov K.Yu., Kolibo D.V., Komisarenko S.V. Immunoliposomes for the targeted delivery of biologically active compounds into the cells of tumor tissues. In: *Nano-Sized Systems and Nanomaterials: Research in Ukraine*. (Kyiv: Akadempriodyka, 2014). P. 510–514. [Олейник Е.С., Лабынцев А.Ю., Манойлов К.Ю., Колибо Д.В., Комисаренко С.В. Иммунолипосомы для направленной доставки биологически активных соединений в клетки опухолевых тканей. В кн.: *Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в Украине*. К.: Академперіодика, 2014. С. 510–514.]
 46. Zaroff S. CAR T-Cell Therapies with a Bispecific Twist. *Tutorials*. 2018. **38** (13). <https://www.genengnews.com/magazine/car-t-cell-therapies-with-a-bispecific-twist/>

МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ КЛІТИН ДО ГІПОКСІЇ, АБО ЯК «ПЕРЕКРИТИ КИСЕНЬ» ЗЛОЯКІСНІЙ ПУХЛИНИ

Нобелівська премія з фізіології та медицини 2019 року

Нобелівську премію з фізіології та медицини у 2019 р. присуджено двом американським ученим – Вільяму Дж. Келіну-молодшому (William G. Kaelin, Jr.) з Гарвардського університету та Грегу Л. Семензі (Gregg L. Semenza) з Університету Джонса Хопкінса, а також британському досліднику Пітеру Дж. Реткліффу (Sir Peter J. Ratcliffe) з Оксфордського університету за «відкриття того, як клітини відчувають і пристосовуються до наявності кисню». Роботи цього річчя нобелівських лауреатів заклали основу для розуміння того, як рівень кисню впливає на клітинний метаболізм та фізіологічні функції. Їх дослідження відкривають шлях до розроблення нових стратегій у боротьбі з анемією, раком та багатьма іншими хворобами.

118-й Нобелівський тиждень у Стокгольмі розпочався 7 жовтня 2019 р. з оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівської премії з фізіології та медицини. Напередодні компанія Clarivate Analytics вже традиційно оприлюднила список учених, які за аналізом кількості цитувань є найбільш імовірними претендентами на цю найпрестижнішу наукову нагороду [1]. По-перше, це Ганс Клеверс (Hans Clevers), професор Утрехтського університету (Нідерланди), який дослідив роль сигнального шляху Wnt у стовбурових і ракових клітинах, а також розробив метод вирощування зі стовбурових клітин органів людини (кишечника, печінки, підшлункової залози), які використовуються для тестування ліків. По-друге, ймовірними кандидатами на премію назвали Джона У. Кепплера (John W. Kessler) і Філіппу Маррак (Philippa Marrack), професорів Національного єврейського центру здоров'я у Денвері (США), зважаючи на їхнє відкриття механізмів формування Т-клітинної толерантності до клітин власного організму, що сприяло глибшому розумінню причин виникнення автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, вовчак і синдром Гієна–Барре. По-третє, претендувати на Нобелівську премію могли б Ернст Бамберг (Ernst Bamberg), почесний директор Інституту біофізики імені Макса Планка у Франкфурті-на-Майні (Німеччина), Карл Дейссерот (Karl Deisseroth), професор Стенфордського університету (Каліфорнія, США) та Геро Мізенбек (Gero Miesenböck), професор Оксфордського університету (Велика Британія) за винахід та розвиток оптогенетики, а саме, за розроблення методу використання світла для спостереження та контролю за нервовою активністю, який розширив наші знання про хворобу Паркінсона, механізми відновлення зору, формування залежності та порушення настрою.

Однак лауреатами 110-ї Нобелівської премії з фізіології та медицини

(217–219-ми за ліком) стали троє дослідників: американець Вільям Дж. Келін (William G. Kaelin Jr.), британець Пітер Дж. Реткліфф (Sir Peter J. Ratcliffe) та американець Грег Л. Семенза (Gregg L. Semenza).

Секретар Нобелівського комітету з фізіології та медицини Томас Перлманн (Thomas Perlmann) оголосив мотивування рішення про нагородження: вчених було удостоєно цієї престижної нагороди за «відкриття того, як клітини відчують і пристосовуються до наявності кисню». Згідно з офіційним прес-релізом, лауреати «визначили молекулярний механізм, який регулює активність генів у відповідь на різний рівень кисню. Відкриття цьогоорічних нобелівських лауреатів розкрили механізм одного з найважливіших адаптаційних процесів у житті, створили основу для нашого розуміння того, як рівень кисню впливає на клітинний обмін та фізіологічні функції. Їх відкриття також проклали шлях для перспективних нових стратегій боротьби з анемією, раком та багатьма іншими захворюваннями» [2].

За традицією церемонія нагородження лауреатів відбулася 10 грудня у Стокгольмі в день смерті Альфреда Нобеля. Розмір грошової винагороди в 2019 р. становив 9 млн крон (\$935 000 доларів).

Познайомимося ближче з нобелівськими лауреатами з фізіології та медицини 2019 р.



Вільям Джордж Келін (1957)

61-річний професор медицини **Вільям Джордж Келін** (англ. *William George Kaelin Jr.*) працює в США у Гарвардському університеті (Harvard University) в Кембриджі, а також в Інституті раку Дана-Фарбер (Dana-Farber Cancer Institute) у Бостоні (штат Массачусетс).

Вільям Келін народився 23 листопада 1957 р. у центральному густонасе-

леному районі Джамейка найбільшого боро Нью-Йорка – Квінз на острові Лонг-Айленд в сім'ї податкового адвоката Вільяма Келіна-старшого та Ненсі Келін (Хорн). У сім'ї було п'ятеро дітей: чотири хлопчики та одна дівчинка. Батько свого часу навчався в Університеті Дюка, чого бажав і всім своїм дітям. Тому відправив їх на навчання до Вищої школи Роджера Людлова у Ферфілді при Університеті Дюка, а потім до інших шкіл (юридичної, медичної) у структурі цього ж університету. Вільям вступив до Медичної школи Університету Дюка, де здобув ступінь бакалавра з математики та хімії, а в 1982 р закінчив докторантуру, отримавши ступінь доктора медицини. Він пройшов стажування з внутрішньої медицини в Університеті Джона Хопкінса (Johns Hopkins University) в Балтиморі (штат Меріленд) та отримав стипендію в Інституті раку Дана-Фарбер (ІРДФ).

У студентські роки Вільям був впевнений, що у нього немає здібностей до наукової роботи, однак він досяг значних успіхів у дослідженні ретинобластоми в лабораторії Девіда Лівінгстона в ІРДФ, де почав працювати з 1987 р. У 1992 р. В. Келін створив в ІРДФ власну лабораторію (поверхом нижче лабораторії Лівінгстона), в якій досліджував спадкові форми раку, такі як хвороба фон Гіппеля–Ліндау. В 2002 р. Вільям Келін став професором Гарвардської медичної школи, в 2008 р. – заступником директора з фундаментальних наук у Раковому центрі Дана-Фарбер/Гарвард (DanaFarber/Harvard Cancer Center) при ІРДФ.

Науково-дослідні роботи Вільяма Келіна фінансувалися Національним інститутом здоров'я, Американським протираковим товариством, Благодійним фондом Дорис Дюк тощо. Він є членом ради директорів фармацевтичної компанії Eli Lilly та науково-дорадчого комітету благодійної протиракової програми Фонду індустрії розваг Stand Up To Cancer, а також членом редколегії наукового журналу Molecular and Cellular Biology, дослідником Медичного інституту ім. Говарда Х'юза (1998), членом Національної академії медицини США (2007), Національної академії наук США (2010), Американського товариства клінічних досліджень (2014) і Академії американської асоціації ракових досліджень (2014).

Вільяма Келіна відзначено численними науковими нагородами: премією лікаря-вченого (Physician-Scientist Award) Національного інституту здоров'я США (1990); премією Пауля Маркса (Paul Marks Prize) за дослідження раку (2001); премією Фонду Річарда та Хінди Розенталь (Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award) (2006); премією Дорис Дюк визначному клінічному досліднику (Doris Duke Distinguished Clinical Investigator Award) (2006); премією Медичної школи Університету Дюка визначному випускнику (Duke University School of Medicine Distinguished Alumni Award) (2007); міжнародною премією Канадського фонду Гарднера (Canada Gairdner International Award) в галузі наук про життя (2010); премією Альфреда Кнудсона (Alfred Knudson Award) з генетики раку Національного інституту раку (2011); премією Стенлі

Дж. Корсмееера (Stanley J. Korsmeyer Award) Американського товариства клінічних досліджень (2012); гран-прі Наукового фонду ЛефулонДелаланде (The Scientific Grand Prize of the Lefoulon-Delalande Foundation) Інституту Франції (2012); премією Стівена К. Біринга (Steven C. Beering Award) Медичної школи Індіанського університету (2014); премією Вайлі (Wiley Prize) в галузі біомедичних наук (2014); премією Science of Oncology Американського товариства клінічної онкології (2016); премією принцеси Такамацу (Princess Takamatsu Award) Американської асоціації ракових досліджень (2016); премією Альберта Ласкера (Albert Lasker Award) за фундаментальні медичні дослідження (2016); премією Мессрі (Massry Prize) (2018) [3].

З 1988 р. Вільям Келін був одружений з Керолін Келін (Scerbo) – відомим хірургом з раку молочної залози, яка працювала в ІРДФ, заснувала Центр здоров'я грудей у Брігхемі та жіночу лікарню в Бостоні. У 2001 р. вона увійшла до списку 15 жінок нового століття за версією журналу Newsweek. Діагностувавши у себе рак молочної залози у 2003 р., Керолін перенесла багато операцій, внаслідок яких втратила чутливість пальців і була змушена припинити хірургічну кар'єру. У 2010 р. у неї виявили рак головного мозку, від якого вона після 5 років боротьби із захворюванням померла у віці 54 років, залишивши Вільяму двох дітей: старшу дочку Кетрін Грейс і сина Вільяма (Тріппа), які на той момент були студентами Єльського університету. Зараз Кетрін працює на юридичному факультеті Оксфордського університету у Великій Британії (її робота пов'язана зі сприйняттям мистецтва у кримінальному середовищі), Тріпп є аспірантом Гарвардського університету і займається комп'ютерним дизайном [4].



Пітер Реткліфф (1954)

65-річний професор **Пітер Джон Реткліфф** (англ. *Peter John Ratcliffe*) є директором Інституту відкриття «мішеней» (Target Discovery Institute) при На-

ффілдській кафедрі медицини Оксфордського університету (Велика Британія), практикуючим клініцистом у Лікарні Джона Реткліффа в Оксфорді та директором з клінічних досліджень Інституту Френсиса Кріка (Francis Crick Institute) у Лондоні.

Пітер Реткліфф народився 14 травня 1954 р. у Моркамі (графство Ланкашир, Велика Британія) в родині Фредеріка Вільяма та Еліс Маргарет Реткліффів. Батько Пітера був бібліотекарем у Кембриджському університеті, мав титул командора ордена Британської імперії та науковий ступінь доктора філософії. Дитинство Пітера пройшло у північному Ланкаширі, де він з 1965 р. навчався у Королівській гімназії Ланкастера. Вивчати медицину він почав у 1972 р. в одному з найстаріших і найзаможніших коледжів Кембриджського університету – Коледжі Гонвіля і Кеюса (Gonville and Caius College). Клінічну підготовку пройшов у найстарішій лікарні Лондона – Госпіталі Святого Варфоломія.

У 1978 р. Пітер Реткліфф здобув ступінь бакалавра з медицини за спеціальністю «хірургія», працював у Лондонських аспірантських лікарнях (London postgraduate hospitals), потім переїхав до Оксфорда, де вивчав нефрологію і молекулярну біологію, а в 1990 р., отримавши стипендію від фонду Wellcome Trust, заснував при Інституті молекулярної медицини Везеролла (MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine) в Оксфорді лабораторію біології гіпоксії, яку очолював понад 20 років. У 1987 р. Пітер Реткліфф здобув ступінь доктора медицини в Кембриджському університеті, у 1996 р. став професором, а з 2004 по 2016 р. очолював Наффілдську кафедру медицини в Оксфордському університеті. З 2016 р. він є директором Інституту відкриття «мішеней» в Оксфорді, а також директором з клінічних досліджень Інституту Френсиса Кріка.

Пітер Реткліфф є членом Лондонського наукового товариства (2002), Академії медичних наук Великої Британії (2002), Європейської організації молекулярної біології – EMBO (2006), іноземним почесним членом Американської академії мистецтв і наук (2007), Інституту Людвіга з досліджень раку (Ludwig Institute for Cancer Research) (2013), нагороджений титулом лицаря-бакалавра за послуги клінічній медицині (2014).

Наукову діяльність Пітера Реткліффа відзначено багатьма нагородами: премією фонду Мільне-Муерке (Milne-Muerke Foundation Award) (1991); премією Греяма Булла (Graham Bull Prize) (1998); премією Міжнародного товариства з очищення крові (International Society for Blood Purification Award) (2002); Круніанською медаллю та лекцією Лондонського королівського товариства (2006); премією Луїса Жентета (Louis-Jeantet Prize) з медицини (2009); міжнародною премією Канадського фонду Гарднера (Canada Gairdner International Award) в галузі наук про життя (2010); медаллю Бейлі (Baly Medal) Королівської колегії лікарів Лондона (2011); премією фонду Роберта і Клер Пасаров (Pasarow Award) за визначний внесок у дослідження серцевосудинної системи (2012); гран-прі Наукового фонду Лефулон-Делаланде (Scientific Grand Prize

of the Lefoulon-Delalande Foundation) Інституту Франції (2012); премією Якоба Херца (Jakob-Herz-Preis) німецького Університету Ерлангена–Нюрнберга (2013); премією Вайлі (Wiley Prize) (2014); премією Альберта Ласкера (Albert Lasker Award) за фундаментальні медичні дослідження (2016); медаллю Баченен (Buchanan Medal) Лондонського королівського товариства (2017); премією Мессрі (Massry Prize) (2018) та ін.

Пітер Реткліфф з 1983 р. одружений з Фіоною Мері Макдугал (Fiona Mary MacDougall), має двох синів [5].



Грег Семенза (1956)

63-річний професор педіатрії, променевої онкології, біологічної хімії, медицини та онкології **Грег Леонард Семенза** (англ. *Gregg Leonard Semenza*) працює в Медичній школі університету Джона Хопкінса (Johns Hopkins University School of Medicine) в Балтиморі (штат Меріленд, США). Грег Семенза народився 1 липня 1956 р. у мік рорайоні Флашинг боро Квінз у Нью-Йорку. Він був першою дитиною в родині, згодом з'явилися на світ його троє братів і сестра. Дитинство Грега пройшло в окрузі Вестчестер штату Нью-Йорк. У 1974 р. Грег Семенза закінчив Вищу школу селища Сонна Лощина біля містечка Маунт-Плезант та вступив до Гарвардського університету. Поштовхом до його захоплення педіатричною генетикою стало народження у друга сім'ї дитини з синдромом Дауна. Дисертаційну роботу, яку Г. Семенза виконував у Пенсильванському університеті у Філадельфії, було присвячено секвенуванню генів, пов'язаних з рецесивним генетичним розладом – бета-таласемією. Здобувши докторський ступінь, Грег Семенза пройшов педіатричне стажування в Медичному центрі Університету Дюка (Duke University Medical Center) в Дюремі (штат Північна Кароліна). У 1990 р. перейшов до Університету Джона

Хопкінса задля докторантури з медичної генетики, де став засновником судинної програми Інституту клітинної інженерії (Institute for Cell Engineering). Тут він познайомився зі своєю майбутньою дружиною – Лаурою КашСемензою (Laura Kasch-Semenza), яка працює в Інституті генетичної медицини МакКусіка–Натанса при Медичній школі Університету Джона Хопкінса і займається генотипуванням. Подружжя має трьох дітей.

Грег Семенза є автором понад 400 дослідницьких робіт та розділів у книгах, які було процитовано понад 130 000 разів. Він член редакційних колегій кількох наукових видань, зокрема журналів *Molecular and Cellular Biology* та *Cancer Research*, а також заступник головного редактора *Journal of Clinical Investigation* та головний редактор *Journal of Molecular Medicine*. Грег Семенза – член Американського товариства клінічних досліджень (1995), Американського товариства педіатричних досліджень, Національної академії наук США, Асоціації американських лікарів (2008), Національної академії медицини США (2012), професор-дослідник Американського онкологічного товариства (2012–2016). Його дослідження неодноразово підтримувалися грантами Американської кардіологічної асоціації.

Наукові здобутки Грега Семензи відзначено численними нагородами: премією Люсіль П. Маркі науковому співробітнику в галузі біомедицини фонду Markey Trust (1989); премією Жана і Ніколаса Леоне (Jean and Nicholas Leone Award) Фонду дитячих пухлин головного мозку (1999); премією Е. Міда Джонсона (E. Mead Johnson Award) за дослідження в педіатрії Товариства педіатричних досліджень (2000); канадською міжнародною премією Фонду Гарднера (Gairdner Foundation International Award) (2010); гран-прі Наукового фонду Ле фу лон-Делаланде (Scientific Grand Prize of the Lefoulon-Delalande Foundation) Інституту Франції; премією Стенлі Дж. Корсмеєра (Stanley J. Korsmeyer Award) Американського товариства клінічних досліджень (2012); премією Вайлі (Wiley Prize) в галузі біомедичних наук (2014); премією Альберта Ласкера (Albert Lasker Award) за фундаментальні медичні дослідження (2016); премією Мессрі (Massry Prize) (2018) [6].

Що ж саме відкрили цьогорічні лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини?

Їхнє відкриття стосується одного з ключових процесів, що робить життя можливим, – процесу дихання. В основі дихання лежить процес окиснення (за допомогою кисню повітря) органічних речовин (їжі) з вивільненням енергії, яка запасасться у формі аденозинтрифосфату (АТФ) і використовується в інших процесах життєдіяльності організму. На клітинному рівні процес дихання відбувається у мітохондріях і являє собою складний багатоетапний процес, в якому бере участь значна кількість ферментів. У результаті окиснення однієї молекули глюкози утворюється 38 молекул АТФ. При гідролізі АТФ перетворюється на аденозиндифосфат (АДФ) і ортофосфат або на аденозинмонофосфат (АМФ) і пірофосфат з виділенням великої кількості енергії. Ця енергія

може бути використана в інших біохімічних реакціях, які забезпечують процеси росту, руху, відтворення тощо.

Люди здавна знали, що без повітря життя неможливе. І лише наприкінці XVIII ст. (у 1774–1777 рр.) завдяки експериментам шведа Карла Вільгельма Шеєле, англійців Генрі Кавендиша та Джозефа Прістлі, француза Антуана Лавуазьє було встановлено, що підтримувати життя і горіння здатен газ («вогневе, незаражене чи безфлогістонне повітря»), який займає приблизно чверть у складі повітря. Цей газ, який ми зараз називаємо киснем, у 1774 р. було відкрито під час нагрівання оксиду ртуті Джозефом Прістлі, який також відкрив вуглекислий газ і фотосинтез. У чистому вигляді кисень (кисноген) у 1777 р. виділив Антуан Лавуазьє, який завдяки побудованій ним конструкції з величезними лінзами (до 1,3 м) дослідив окиснення за високих температур багатьох речовин, зокрема перетворення алмазів на графіт. На жаль, Лавуазьє було гільйотиновано у 1794 р. під час Французької революції за звинуваченням у «змові з ворогами Франції з метою викрадення у нації величезних сум», хоча й через два роки реабілітовано посмертно.

Майже 100 років потому, в 1858 р., видатний французький учений Луї Пастер встановив, що кисень негативно впливає на процес бродіння (так званий ефект Пастера). Згодом він довів, що бактерії, які спричиняють бродіння (наприклад, маслянокислі бактерії), можуть розвиватися тільки в безкисневому середовищі, тобто вони є анаеробними організмами, здатними до життя без дихання. Досліджуючи бактерії, здатні як до бродіння, так і до дихання, Пастер уперше показав, що клітини можуть пристосовуватися до різного вмісту кисню в середовищі та використовувати різні метаболічні шляхи для одержання енергії. Крім того, він довів, що анаеробне життя є менш ефективним порівняно з аеробним.

У наступному столітті (1920–1940 рр.) дослідження, пов'язані з вивченням процесу дихання та різних метаболічних шляхів отримання енергії, було відзначено кількома Нобелівськими преміями з фізіології та медицини. Так, у 1922 р. премією було нагороджено британського дослідника Арчибальда Гілла (Archibald Vivian Hill) за відкриття в галузі теплоутворення у м'язі та німецького вченого Отто Меєргофа (Otto Fritz Meyerhof) за відкриття тісного взаємозв'язку між процесом поглинання кисню та метаболізмом молочної кислоти у м'язі; у 1931 р. нобелівським лауреатом став німецький біохімік Отто Варбург (Otto Heinrich Warburg) за відкриття природи та механізму дії дихального ферменту (цитохром с-оксидази), який міститься у внутрішній мембрані мітохондрій, а у 1938 р. нагороду було присуджено бельгійському фізіологу Корнею Геймансу (Corneille Jean François Heymans) за відкриття ролі синусного й аортального механізмів у регуляції дихання [7].

Значною подією в історії біохімії стало відкриття АТФ у 1929 р. німецькими вченими Отто Меєргофом і Карлом Ломаном (Karl Lohmann). Спочатку вважали, що АТФ синтезується в процесі гліколізу та необхідна лише для м'я-

зового скорочення. Значним кроком на шляху до з'ясування молекулярного механізму дихання було встановлення у 1939–1941 рр. центральної ролі АТФ в обміні енергії в біологічних системах, а також зв'язку фосфорилування АДФ з диханням і аеробним добування енергії з поживних речовин. Важливу роль у встановленні цих фактів відіграли роботи американських дослідників: німця за походженням Фріца Ліпмана (Fritz Albert Lipmann) (1941) і данця Германа Калькара (Herman Moritz Kalckar) (1939), а також радянського біохіміка Володимира Беліцера (1939), який першим у світі визначив, що під час окиснювального фосфорилування синтезуються три молекули АТФ у перерахунку на одну молекулу поглиненого кисню [8].

До речі, Володимир Олександрович Беліцер упродовж 44 років працював в Інституті біохімії в Києві (у 1944 р. на запрошення академіка О.В. Палладіна він переїхав до Києва з Москви, де проводив дослідження у Всесоюзному інституті експериментальної медицини ім. О.М. Горького). В Інституті біохімії АН УРСР (нині – Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України) він створив лабораторію з вивчення властивостей протеїнів, яка на початку 1960-х років перетворилася на відділ структури та функції білка. У 1957 р. В.О. Беліцера було обрано академіком АН УРСР, а з 1969 по 1972 р. він очолював Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна. Цікаво, що Герман Калькар, якимось приїхавши до Радянського Союзу, сказав, що в Києві його цікавлять два об'єкти: Києво-Печерська лавра і Володимир Беліцер, з яким і було тоді організовано його зустріч.

У 1945 р. стало зрозуміло, як АТФ вивільняє клітинну енергію: Ф. Ліпман виділив з печінки голуба кофермент А – посередник, здатний переносити та приєднувати кислотні залишки за допомогою енергії АТФ. За відкриття коферменту А та його значення для проміжних стадій метаболізму в 1953 р. Фріца Ліпмана було відзначено Нобелівською премією з фізіології та медицини разом з Гансом Кребсом (Hans Adolf Krebs), який відкрив цикл лимонної кислоти (цикл трикарбонових кислот, або цикл Кребса).

Після того, як було з'ясовано механізм клітинного дихання, вчені зосередили увагу на дослідженні механізмів адаптації організму до низького рівня кисню в середовищі (при перебуванні на значній висоті, фізичних навантаженнях тощо). Цьому сприяло одержання американцями Євгеном Голдвассером (Eugene Goldwasser) і Чарльзом Кунгом (Charles K.-H. Kung) у 1977 р. гормону еритропоетину [9] – глікопротеїну, який виділяється переважно клітинами нирок (в меншій кількості – клітинами печінки і мозку) та стимулює формування еритроцитів. У 1986–1987 рр. було показано, що продукція еритропоетину різко зростає у відповідь на дефіцит кисню [10], а факт збільшення кількості еритроцитів під час перебування на значній висоті ще у 1882 р. описав французький фізіолог Пауль Берт (Paul Bert).

Однак тривалий час залишалось незрозумілим, як саме клітини визначають кількість кисню та які механізми лежать в основі клітинної відповіді на

гіпоксію. Саме відповідь на це питання ми й отримали завдяки відкриттям цьогорічних лауреатів Нобелівської премії з фізіології та медицини.

До початку 1990-х років Вільям Келін, Пітер Реткліфф і Грег Семенза працювали кожний у своїй галузі, але з різних причин всі вони зацікавилися дослідженням молекулярних і клітинних механізмів адаптації організму до гіпоксії. Вільям Келін займався дослідженням синдрому Гіппеля–Ліндау з аутосомнодомінантним типом успадкування, що виражається у підвищеному ризику виникнення раку (найчастіше утворюються пухлини головного або спинного мозку, сітківки, нирок). У 1988 р. було встановлено, що причиною захворювання є мутація в гені VHL (від англ. von Hippel–Lindau disease). Згодом з'ясувалося, що протеїн VHL має безпосередній стосунок до відповіді клітин на зміни концентрації кисню в середовищі. Пітер Реткліфф вивчав хвороби нирок, зокрема їх ішемічну патологію. Оскільки нирки виробляють еритропоетин у відповідь на гіпоксію, Пітер Реткліфф вирішив розібратися в механізмах регуляції експресії гена еритропоетину в лабораторії біології гіпоксії, яку заснував в Оксфорді у 1990 р. Грег Семенза тоді досліджував захворювання, зумовлені порушеннями еритропоезу, зокрема таласемію. Тематика його досліджень змінилася після відкриття ним ключового фактора, що регулює експресію еритропоетину.

Однак цьому відкриттю передувала кропітка робота з пошуку регуляторних ділянок гена еритропоетину. В 1989–1991 рр. Грег Семенза опублікував кілька робіт з результатами експериментів на трансгенних мишах, що експресували еритропоетин людини, в яких показав, що експресія гена еритропоетину регулюється кількома тканино-специфічними регуляторними факторами, та виявив ділянку на 3'-кінці гена еритропоетину, яка відповідала за підвищення експресії еритропоетину в умовах гіпоксії [11]. Одночасно Пітер Реткліфф та Джейм Каро (Jaime Caro) в експериментах на клітинах гепатоми, що містили ген еритропоетину людини з певними делеціями, визначили розташування енхансеру (підсилювача) в цій ділянці [12].

Зрештою Грег Семенза виявив декілька транскрипційних факторів, що зв'язуються з енхансером гена еритропоетину, та у 1992 р. відкрив головний фактор, який активує експресію гена еритропоетину в умовах гіпоксії, – HIF (від англ. hypoxia inducible factor – фактор, індукований гіпоксією) [13]. Пітер Реткліфф і Грег Семенза встановили, що HIF функціонує не лише в клітинах, що продукують еритропоетин, а й в інших клітинах організму і, ймовірно, є частиною універсальної клітинної системи реагування на зміни рівня кисню [14, 15]. Згодом Грег Семенза виділив HIF, встановив його амінокислотну послідовність і показав, що фактор складається з двох субодиниць: HIF-1 α і HIF-1 β [16]. Виявилося, що компонент HIF-1 β синтезувався в клітинах постійно, незалежно від рівня кисню, міг утворювати гетеродимери з іншими факторами і раніше вже був описаний як ARNT (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear

Translocator). Компонент HIF-1 α експресувався лише за умов гіпоксії і саме він відповідав за транскрипційну відповідь клітини на зниження рівня кисню [17].

У 1997 р. чотири різні групи вчених одночасно відкрили споріднений з HIF-1 α протеїн з аналогічними властивостями – HIF-2 α , або EPAS1 (Endothelial PAS domain protein 1) [18–21]. Виявилося, що різні ізоформи HIF відповідають за різні гіпоксичні реакції, наприклад, за еритропоез відповідає переважно EPAS1 [22]. Пітер Реткліф та інші дослідники встановили, що при гіпоксії кількість HIF-1 α зростає не завдяки збільшенню його експресії, а внаслідок зменшення його деградації. Крім того, було відкрито спільний для HIF-1 α і EPAS1 домен ODD, що відповідає за убіквітин-протеасомну деградацію, залежну від рівня кисню [23–25].

На наступному етапі значною мірою завдяки зусиллям Вільяма Келіна було виявлено зв'язок між деградацією HIF-1 α і супресором пухлин VHL. У 1995 р. В. Келін опублікував послідовність гена VHL [26], згодом у співпраці з Марком Голдбергом (Mark Goldberg) він показав, що низка генів-«мішеней» HIF експресувалися на високому рівні в клітинах з мутантним VHL [27]. Крім того, групи Вільяма Келіна і Річарда Клауснера (Richard Klausner) одночасно ідентифікували елонгіни В і С – транскрипційні фактори елонгації, які взаємодіють з VHL [28, 29], а через два роки Клауснер виявив, а Келін підтвердив, що VHL зв'язується ще й з куліном-2 (Cul-2), який бере участь в убіквітинуванні [30, 31].

Однак залишалося незрозумілим, як інгібується деградація HIF-1 α і EPAS1 при гіпоксії. У 1999 р. Пітер Редкліф зробив важливе відкриття: він показав, що комплекс VHL з елонгінами В і С та Cul-2 виконує функцію розпізнавання убіквітин-лігази E3 і в такий спосіб спричиняє деградацію HIF-1 α [32].

Яким же чином процес залежить від наявності кисню? У 2001 р. лабораторії Реткліффа і Келіна одночасно довели, що залежне від кисню 4-гідроксилювання двох залишків проліну в домені ODD протеїну HIF-1 α збільшує афінність зв'язування комплексу VHL з транскрипційним фактором HIF [33, 34]. За відсутності кисню гідроксилювання HIF-1 α не відбувається, тому VHL не розпізнає HIF-1 α , в свою чергу HIF-1 α не убіквітинується, що запобігає його деградації в протеасомі та запускає програму експресії генів, які індукуються гіпоксією.

Групи Пітера Реткліффа, Стівена Маккнайта (Steven L. McKnight) у 2001 р. і Вільяма Келіна в 2002 р. незалежно одна від одної ідентифікували гени пролілгідроксилаз (PHD) [35–37], що здійснюють гідроксилювання HIF-1 α та EPAS1 за безпосередньої участі кисню у присутності іонів заліза та аскорбінової кислоти. Ця подія відкрила перспективу створення специфічних інгібіторів пролілгідроксилаз для підвищення активності HIF і підвищення рівня еритропоетину у пацієнтів з анемією. У 2001 р. було відкрито інший залежний від кисню механізм, пов'язаний не з деградацією HIF-1 α , а з інгібуванням його активності як транскрипційного фактора. Грег Семенза та його група були пер-

шими, хто виявив протеїн FHN-1 (від англ. factor inhibiting HIF – фактор, що інгібує HIF-1 α) [38]. З'ясувалося, що цей фактор також є залежною від кисню гідроксилазою, яка гідрокслює залишок аспарагіну на N-кінцевому активаційному домені (NTAD) протеїнів HIF-1 α і EPAS1, що перешкоджає взаємодії цих протеїнів з транскрипційними коактиваторами (CBP або p300) та знижує рівень активації транскрипції генів-«мішеней» [39].

Є багато способів стримування надмірного розвитку клітинної відповіді на тривалу гіпоксію. Наприклад, серед генів, що активуються HIF, є гени гідроксилази, які сприяють деградації самого протеїну HIF. Супресор пухлин p53 може конкурувати з HIF α за зв'язування з коактиваторними протеїнами CBP і p300, а також зв'язуватися з HIF α і в комплексі з протеїном Mdm2 призводить до його убіквітінування та протеасомної деградації [40]. VHL також здатний блокувати функціонування HIF α , залучаючи до нього протеїни-репресори, що перешкоджають активації транскрипції генів- «мішеней» [41]. Існування подібних запобіжників і тонка регуляція активності HIF-1 α свідчать про великі можливості системи адаптації клітин до зміни рівня кисню в навколишньому середовищі та надзвичайну її важливість для організму.

HIF впливає на експресію великої кількості генів (понад трьох сотень) і регулює різні процеси, спрямовані на підтримання регулярного забезпечення клітин киснем, захист клітин від шкідливого впливу гіпоксії та стимулювання процесів відновлення у разі, якщо пошкодження все ж відбулося [42]. Тому при гіпоксії відбувається стимулювання еритропоезу (шляхом підвищення синтезу еритропоєтину), ангиогенезу (шляхом підвищення синтезу фактора росту ендотелію судин – VEGF), аутофагії (перетравлення клітиною старих або пошкоджених компонентів), міграції клітин, що відновлюють пошкодження, наприклад міграції нейробластів у місце ішемічного пошкодження мозку під впливом еритропоєтину, який виділяється астроцитами [43], а також відбувається оптимізація системи енергозабезпечення клітини: перехід на альтернативний спосіб продукування АТФ шляхом стимулювання реакцій гліколізу (розщеплення глюкози до молочної кислоти), пригнічення надмірно енерговитратних процесів тощо.

Оскільки кисень є критично важливим для підтримання всіх життєвих процесів в організмі, не дивно, що низка захворювань і патологічних станів пов'язані з порушеннями постачання тканин киснем і відповіддю організму на гіпоксію. Пов'язані з гіпоксією патологічні стани можуть виникати не тільки при тривалому перебуванні високо у горах чи зануренні на значну глибину. Гіпоксія тканин і органів (ішемія) виникає при порушеннях дихання, атеросклерозі судин, гіпертонії та анемії. Гіпоксичні умови виникають також в осередку запалення, що розвивається при загоєнні ран, відторгненні трансплантатів, боротьбі з проникненням інфекційних агентів. За таких станів є доцільним стимулювати відповідь організму на гіпоксію та активувати HIF. З цією метою розробляються препарати, що є інгібіторами гідроксилаз PHD і VHL. Всі вони

внесені до списку заборонених для спортсменів допінг-препаратів. Roxadustat (розроблений FibroGen у співпраці з Astellas та AstraZeneca) було схвалено в Китаї наприкінці 2018 р. і в Японії у 2019 р. для лікування анемії у пацієнтів на діалізі з хронічними захворюваннями нирок. А в 2019 р. у Китаї цей препарат одержав схвалення і для лікування незалежних від діалізу пацієнтів, незважаючи на те, що він може викликати легеневу гіпертензію та сприяти збільшенню кількості протеїну VEGF, який активує ріст пухлин. Інші інгібітори гідроксилаз (Desidustat, Daprodustat, Molidustat, Vadadustat) перебувають на III стадії клінічних випробувань [44]. Перспективним видається розроблений у 2016 р. інгібітор VHL, який запобігає взаємодії VHL з HIF1 α , – VH298, що активує відповідь на гіпоксію, але не має значних сторонніх ефектів [45].

Однак слід з обережністю застосовувати препарати, які стимулюють відповідь на гіпоксію, оскільки гіперекспресія HIF-1 α може мати низку негативних наслідків. HIF-1 α бере участь у процесах росту, диференціювання, контролю апоптозу. Тому він є критично важливим, наприклад, для розвитку ембріона або ж для утворення та росту пухлин. Підвищена активність HIF-1 α в пухлинних клітинах може бути пов'язана з мутаціями в генах протеїну HIF α або його регуляторів чи зумовлена недостатнім доступом кисню внаслідок дуже швидкого росту пухлини. Тому розробляється й інший клас препаратів, що пригнічують клітинну відповідь на гіпоксію, перешкоджають інтенсивному росту судин у пухлині та уповільнюють її ріст. Пригнічення функції HIF може виявитися доцільним при лікуванні не тільки онкологічних захворювань, а й інсультів, серцевих нападів та легеневої гіпертензії, коли рівень HIF є підвищеним. Здатність до пригнічення HIF виявлено у серцевого глікозиду дигоксину з наперстянки (*Digitalis lanata*) та його аналогів (дигитоксину, убаїну) [46], але застосування цих сполук проти пухлин було обмежено високою токсичністю терапевтичних доз [47]. Зараз проходять доклінічні випробування синтетичні (менш токсичні) аналоги серцевих глікозидів, в тому числі у складі зовнішньоклітинних імунокон'югатів (EDC) виробництва Centrose (США), які не підлягають інтерналізації та деградації і вбивають ракові клітини за механізмом, що нагадує некроз [48].

Відкриття протеїнів VHL та HIF-1 α дозволило використати їх для створення нового покоління PROTAC (від англ. proteolysis targeting chimera) – гетерофункціональних молекул, що викликають вибірковий внутрішньоклітинний протеоліз певного цільового протеїну. PROTAC складається з двох малих молекул, з'єднаних лінкером, причому одна молекула специфічно зв'язується з убіквітин-лігазою E3, а інша – з протеїном-«мішенню». Це призводить до убіквітинування цільового протеїну та його деградації протеасомою. Низькомолекулярні ліганди VHL або пептиди HIF-1 α – LAP(OH) Y1 або ALAP(OH) Y1P, що здатні взаємодіяти з VHL, було введено до складу PROTAC як компоненти для зв'язування з убіквітин-лігазою E3. Більшість PROTAC спрямовані проти епігенетичних «мішеней», кіназ або рецепторів ядерних гормонів [49].

У 2019 р. розпочалися клінічні випробування препарату для лікування раку передміхурової залози PROTAC ARV110, що спричиняє деградацію андрогенних рецепторів (Arvinas, США) [50]. Розроблено навіть PROTAC, що являє собою гомодимер лігандів VHL і призводить до руйнування убіквітин-лігазним комплексом VHL самого себе [51]. Останнім часом значний інтерес викликають PROTAC для знешкодження бромодому Brd4, який розпізнає ацетилювані залишки лізину на хроматині і регулює експресію багатьох онкогенів [52]. Розробляються також бромодоменні та екстратермінальні інгібітори (BETi), що виявляють протипухлинний ефект за рахунок епігенетичного пригнічення регульованих гіпоксією генів, наприклад генів вуглекислої ангідрази 9 (CA9) та фактора росту ендотелію судин А (VEGF-A) [53].

Перевагами ліків на основі малих молекул PROTAC порівняно з рекомбінантними протеїнами чи моноклональними антитілами є їх висока проникність, низька ціна (\$700 на пацієнта в рік проти \$15000 відповідно) та збереження ефективності при появі мутацій чи підвищенні експресії протеїну-«мішені» [54]. У 2019 р. компанія Arvinas (створена у 2013 р. при Єльському університеті, США) уклала контракт на \$685 млн з компанією Bayer (Німеччина) щодо відкриття спільного підприємства OerthBio з розроблення PROTAC для лікування раку, серцево-судинних та гінекологічних захворювань, а також для боротьби зі шкідниками та бур'янами [55].

Дослідження останніх років показали, що механізми адаптації до гіпоксії тісно пов'язані з багатьма регуляторними системами організму, зокрема епігенетичними механізмами регулювання експресії генів, що реалізуються переважно шляхом метилювання гістонів, ДНК та ацетилювання гістонів. За гіпоксії відбувається ремоделювання структури хроматину та модифікація гістонів, що полегшує транскрипцію HIF-залежних генів. Так, в умовах гіпоксії індуюються кілька гістонових лізинових деметилаз (KDM), що залежать від 2-оксоглутарату, а отже, залежать від кисню і можуть діяти як датчики молекулярного кисню в клітині, які посилюють експресію генів відповіді на гіпоксію, взаємодіють з гіпоксичними протеїнами і сприяють росту пухлин [56].

Виявлено нові свідчення того, що гіпоксія регулює експресію різних класів некодуючих РНК (що становлять 98 % транскриптому людини), які, в свою чергу, впливають на експресію та стабільність HIF, модулюючи ріст клітин, метаболізм, ангиогенез тощо. При гіпоксії HIF або інші фактори, такі як Oct-4, знижують рівень miRNA за допомогою пригнічення шляху її біогенезу, що викликає збільшення рівня HIF внаслідок безпосереднього впливу на експресію HIF або опосередкованого впливу на експресію регуляторних протеїнів (VHL або PHD). Крім того, HIF за допомогою епігенетичної модуляції регулює експресію довгих некодуючих РНК (lncRNA) довжиною понад 200 нуклеотидів, які також можуть прямо чи опосередковано регулювати рівень або стабілізувати HIF. Процеси за участю некодуючих РНК відіграють важливу роль у патогенезі онкологічних захворювань, оскільки вони здатні впливати на метаболізм,

ріст пухлини та утворення метастазів в умовах гіпоксії. Нещодавно виявлено нові класи гіпоксичних некодуючих РНК (snRNAs, piwiRNAs, tRNAs та циркулярні РНК), вплив яких на метаболізм клітини ще слід з'ясувати [57].

Механізми адаптації до гіпоксії тісно пов'язані також із системою міжклітинної взаємодії за допомогою везикул (екзосом і мікровезикул). HIF регулює експресію багатьох мембранних рецепторів, у тому числі транспортера глюкози (GLUT-1), рецептора трансферину та рецептора епідермального фактора росту (EGFR), і вважається, що посилена експресія рецепторів викликає їх активацію та інтерналізацію, а отже, індукує ендоцитоз і сприяє вивільненню екзосом. Вміст екзосом, що індукуються за гіпоксії, може бути різним залежно від походження клітин і може включати сигнальні перетворювачі, фактори транскрипції, ферменти, ліпіди, мРНК та некодуючі РНК, які впливають на гомеостаз глюкози, мітохондріальне дихання, регуляцію генів гліоконеогенезу та окисного стресу [58]. Клітинні везикули, що секретуються при гіпоксії в мікросередовищі пухлини, беруть участь в утворенні внутрішньопухлинної гетерогенності, пригніченні імунних реакцій, індукуванні пов'язаних з раком фібробластів, метаболічному перепрограмуванні та сприянні ангиогенезу та метастазам [59]. Наприклад, гіпоксія індукує секрецію клітинами раку молочної залози екзосом, які експресують імуносупресивні цитокіни, такі як TGF- β та IL-10 [60]. Крім того, пухлинні клітини за гіпоксії виділяють мікровезикули, що пригнічують функцію природних кілерів (NK) і знижують протипухлинну імунну відповідь через зниження експресії NKG2D під впливом фактору росту пухлини TGF- β 1 [61].

Виявилось, що механізми адаптації до гіпоксії також тісно пов'язані з циркадними ритмами, оскільки біологічний «годинник» здатний регулювати процеси адаптації до періодичного надходження в організм поживних речовин і кисню. Недарма було помічено, що порушення в роботі біологічного «годинника» негативно впливають на здоров'я людини та призводять до розвитку онкологічних захворювань [62]. Вплив гіпоксії на циркадні ритми значною мірою опосередкований HIF1 α , який взаємодіє з циркадними протеїнами PER1 [63], BMAL1/MOP3 та CLOCK [64], а також регулює експресію багатьох циркадних генів (як і HIF-2 α) [65].

Відомо, що циркадні гени PER2 та CRY1 інгібують активність промотору VEGF, який активується гіпоксією. Тому експресія гена VEGF виявляє циркадні коливання за гіпоксії [66]. Дослідження показали, що при інфаркті біологічний «годинник» захищає серце від гіпоксії, спричиненої загибеллю клітин [67]. Ймовірно, що компоненти біологічного «годинника» можуть використовуватися для лікування захворювань, пов'язаних з гіпоксією.

З'ясування ролі епігенетики, некодуючих РНК, циркадних ритмів та позаклітинних везикул при гіпоксії сприятиме глибшому розумінню механізмів адаптації клітин до низького вмісту кисню і дозволить розробити низку нових терапевтичних засобів, націлених на конкретні молекулярні «мішені». Про

перспективність цього наукового напрямку свідчить хоча б той факт, що цієї весни компанію Peloton Therapeutics, в якій Вільям Келін працював науковим радником, придбав фармацевтичний гігант Merck за \$1,05 млрд (з обіцянкою виплати ще \$1,15 млрд у разі успішного впровадження) завдяки їх розробці – малим молекулам, націленим на HIF (зокрема PT2977 – інгібітору HIF-2 α), що дають обнадійливі результати при лікуванні певних онкологічних захворювань [68].

Тематика цьогорічної Нобелівської премії з фізіології та медицини не лише видається надзвичайно важливою широкому загалу, а й змінює погляди деяких провідних учених. Так, статтю Пітера Реткліффа про генетичну відповідь на гіпоксію свого часу було відхилено рецензентом відомого наукового журналу Nature як «недостатньо просунуту в розумінні механізмів генетичної реакції на гіпоксію». Зараз журнал, звичайно, визнав свою помилку. Слід віддати належне вченим, які, незважаючи на подібні перепони, наполегливо продовжують свою роботу і відстоюють власні переконання. Завдяки результатам, отриманим цьогорічними нобелівськими лауреатами, вдалося відкрити не просто основи механізму пристосування клітин до низького рівня кисню, а й універсальну для всіх тварин, еволюційно консервативну, а отже, вкрай важливу для виживання, систему регулювання основних життєвих процесів на рівні клітин, тканин і організму в цілому, яка тісно пов'язана з іншими регуляторними системами. Детальне вивчення цих зв'язків відкриває широкі можливості для розроблення нових препаратів для лікування багатьох захворювань людини, зокрема раку, анемії, хвороб серця, макулярної дегенерації тощо.

Слід також зазначити, що не варто недооцінювати фундаментальні дослідження, які просуваються лише завдяки цікавості вчених. Їх результати часто отримують несподіване практичне застосування. Можливо, найяскравішим прикладом зв'язку між фундаментальними дослідженнями та їх практичними наслідками є відкриття мазерів (та лазерів) Ч. Таунсом, М.Г. Басовим і О.М. Прохоровим. Лазерів, які зараз повсюди у нашому житті – від указок, зчитувачів CD та штрих-кодів до медицини, ракет і астрономічних вимірювальних приладів. Цікаво, що навіть такі видатні фізики, як Нільс Бор і ще один нобелівський лауреат Ісидор Рабі, переконували Ч. Таунса в тому, що його дослідження мазерів не мають жодних перспектив і на них не варто витрачати час! Тому не дарма Вільям Келін у своїй лекції, яку він прочитав після оголошення Нобелівським комітетом імен лауреатів, влучно зауважив: «Вчені не завжди можуть передбачити, куди поведе їх дорога, і не завжди можуть передбачити, якими будуть плоди їхньої праці. Але ми абсолютно переконані, що саме так і відбувається справжній прогрес».

MECHANISMS OF CELL ADAPTATION TO HYPOXIA, OR HOW TO “BLOCK OXYGEN” TO A MALIGNANT TUMOR

The 2019 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to two American scientists – William G. Kaelin, Jr. from Harvard University and Gregg L. Semenza from Johns Hopkins University – and British researcher Sir Peter J. Ratcliffe of Oxford University “for their discoveries of how cells sense and adapt to oxygen availability.” The work of this year’s Nobel laureates laid the groundwork for understanding how oxygen levels affect cellular metabolism and physiological functions. Their research paves the way for new strategies to fight anemia, cancer and many other diseases.

ПОСИЛАННЯ

1. Citation Laureates 2019. https://clarivate.com/webofsciencegroup/wp-content/uploads/sites/2/dlm_uploads/2019/09/Citation_Laureates_2019.pdf
2. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. Press release. <https://www.nobel-prize.org/prizes/medicine/2019/press-release/>
3. William Kaelin Jr. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/William_Kaelin_Jr.
4. Carolyn Kaelin. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Carolyn_Kaelin
5. Peter J. Ratcliffe. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Peter_J._Ratcliffe
6. Gregg L. Semenza. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Gregg_L._Semenza
7. Johnson R.S. Scientific Background. How cells sense and adapt to oxygen availability. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/advanced-information/>
8. Belitser V.A., Tsybakova E.T. On the mechanism of phosphorylation associated with respiration. *Biochemistry*. 1939. 4(5): 516. [Белицер В.А., Цыбакова Е.Т. О механизме фосфорилирования сопряжённого с дыханием. *Биохимия*. 1939. Т. 4, № 5. С. 516–535.]
9. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.* 1977. 252(15): 5558.
10. Bondurant M.C., Koury M.J. Anemia induces accumulation of erythropoietin mRNA in the kidney and liver. *Mol. Cell Biol.* 1986. 6(7): 2731. DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.6.7.2731>
11. Semenza G.L., Nejfelt M.K., Chi S.M., Antonarakis S.E. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1991. 88(13): 5680. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5680>
12. Beck I., Ramirez S., Weinmann R., Caro J. Enhancer element at the 3'-flanking region controls transcriptional response to hypoxia in the human erythropoietin gene. *J. Biol. Chem.* 1991. 266(24): 15563.
13. Semenza G.L., Wang G.L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol. Cell Biol.* 1992. 12(12): 5447. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.12.12.5447>
14. Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Inducible operation of the erythropoietin 3' enhancer in multiple cell lines: evidence for a widespread oxygen-sensing mecha-

- nism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. 90(6): 2423. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.6.2423>
15. Wang G.L., Semenza G.L. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. 90(9): 4304. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4304>
 16. Wang G.L., Semenza G.L. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor 1. *J. Biol. Chem.* 1995. 270(3): 1230. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.270.3.1230>
 17. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. 92(12): 5510. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5510>
 18. Ema M., Taya S., Yokotani N., Sogawa K., Matsuda Y., Fujii-Kuriyama Y. A novel bHLH-PAS factor with close sequence similarity to hypoxia-inducible factor 1alpha regulates the VEGF expression and is potentially involved in lung and vascular development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. 94(9): 4273. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.9.4273>
 19. Flamme I., Frohlich T., von Reutern M., Kappel A., Damert A., Risau W. HRF, a putative basic helix-loop-helix-PAS domain transcription factor is closely related to hypoxia-inducible factor-1 alpha and developmentally expressed in blood vessels. *Mech. Dev.* 1997. 63(1): 51. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(97\)00674-6](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(97)00674-6)
 20. Hogenesch J.B., Chan W.K., Jackiw V.H., Brown R.C., Gu Y.Z., Pray-Grant M., Perdew G.H., Bradfield C.A. Characterization of a subset of the basic-helix-loop-helix-PAS superfamily that interacts with components of the dioxin signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 1997. 272(13): 8581. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(97\)00674-6](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(97)00674-6)
 21. Tian H., McKnight S.L., Russell D.W. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev.* 1997. 11(1): 72. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.11.1.72>
 22. Fandrey J. Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. 286(6), R977. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00577.2003>
 23. Pugh C.W., O'Rourke J.F., Nagao M., Gleadle J.M., Ratcliffe P.J. Activation of hypoxia-inducible factor-1; definition of regulatory domains within the alpha subunit. *J. Biol. Chem.* 1997. 272(17): 11205. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.17.11205>
 24. Salceda S., Caro J. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *J. Biol. Chem.* 1997. 272(36): 22642. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.36.22642>
 25. Huang L.E., Gu J., Schau M., Bunn H.F. Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha is mediated by an O₂-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. 95(14): 7987. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.7987>
 26. Iliopoulos O., Kibel A., Gray S., Kaelin W.G. Jr. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat. Med.* 1995. 1(8): 822. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0895-822>
 27. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C., Kaelin W.G. Jr., Goldberg M.A. Negative regulation of hypoxia inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. 93(20): 10595. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10595>

28. Duan D.R., Pause A., Burgess W.H., Aso T., Chen D.Y., Garrett K.P., Conaway R.C., Conaway J.W., Linehan W.M., Klausner R.D. Inhibition of transcription elongation by the VHL tumor suppressor protein. *Science*. 1995. 269(5229): 1402. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7660122>
29. Kibel A., Iliopoulos O., DeCaprio J.A., Kaelin W.G. Jr. Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to Elongin B and C. *Science*. 1995. 269(5229): 1444. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7660130>
30. Pause A., Lee S., Worrell R.A., Chen D.Y., Burgess W.H., Linehan W.M., Klausner R.D. The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. 94(6): 2156. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2156>
31. Lonergan K.M., Iliopoulos O., Ohh M., Kamura T., Conaway R.C., Conaway J.W., Kaelin W.G. Jr. Regulation of hypoxia-inducible mRNAs by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein requires binding to complexes containing elongins B/C and Cul2. *Mol. Cell. Biol.* 1998. 18(2): 732. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.18.2.732>
32. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999. 399(6733): 271. DOI: <https://doi.org/10.1038/20459>
33. Ivan M., Kondo K., Yang H., Kim W., Valiando J., Ohh M., Salic A., Asara J.M., Lane W.S., Kaelin W.G. Jr. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001. 292(5516): 464. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1059817>
34. Jaakkola P., Mole D.R., Tian Y.M., Wilson M.I., Gielbert J., Gaskell S.J., Kriegsheim A., Hestreit H.F., Mukherji M., Schofield C.J., Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001. 292(5516): 468. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1059796>
35. Bruick R.K., McKnight S.L. A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF. *Science*. 2001. 294(5545): 1337. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1066373>
36. Epstein A.C., Gleadle J.M., McNeill L.A., Hewitson K.S., O'Rourke J., Mole D.R., Mukherji M., Metzen E., Wilson M.I., Dhanda A., Tian Y.M., Masson N., Hamilton D.L., Jaakkola P., Barstead R., Hodgkin J., Maxwell P.H., Pugh C.W., Schofield C.J., Ratcliffe P.J. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell*. 2001. 107(1): 43. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00507-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00507-4)
37. Ivan M., Haberberger T., Gervasi D.C., Michelson K.S., Gunzler V., Kondo K., Yang H., Sorokina I., Conaway R.C., Conaway J.W., Kaelin W.G. Jr. Biochemical purification and pharmacological inhibition of a mammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. 99(21): 13459. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.192342099>
38. Mahon P.C., Hirota K., Semenza G.L. FIH-1: a novel protein that interacts with HIF-1 α and VHL to mediate repression of HIF-1 transcriptional activity. *Genes Dev*. 2001. 15(20): 2675. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.924501>
39. Lando D., Peet D.J., Whelan D.A., Gorman J.J., Whitelaw M.L. Asparagine hydroxyl-

- ation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science*. 2002. 295(5556): 858. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1068592>
40. Ruas J.L., Berchner-Pfannschmidt U., Malik S., Gradin K., Fandrey J., Roeder R.G., Pereira T., Poellinger L. Complex regulation of the transactivation function of hypoxia-inducible factor-1 alpha by direct interaction with two distinct domains of the CREB-binding protein/p300. *J. Biol. Chem.* 2010. 285(4): 2601. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.021824>
 41. Li Z., Wang D., Na X., Schoen S.R., Messing E.M., Wu G. The VHL protein recruits a novel KRAB-A domain protein to repress HIF-1alpha transcriptional activity. *EMBO J.* 2003. 22(8): 1857. DOI: <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg173>
 42. Schödel J., Oikonomopoulos S., Ragoussis J., Pugh C.W., Ratcliffe P.J., Mole D.R. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood*. 2011. 117(23): e207. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-314427>
 43. Chavez J.C., Baranova O., Lin J., Pichiule P. The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen-dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes. *J. Neurosci.* 2006. 26(37): 9471. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2838-06.2006>
 44. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019. 79(5): 563. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>
 45. Frost J., Galdeano C., Soares P., Gadd M.S., Grzes K.M., Ellis L., Epemolu O., Shimamura S., Bantscheff M., Grandi P., Read K.D., Cantrell D.A., Rocha S., Ciulli A. Potent and selective chemical probe of hypoxic signalling downstream of HIF- α hydroxylation via VHL inhibition. *Nat. Commun.* 2016. 7: 13312. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms13312>
 46. Zhang H., Qian D.Z., Tan Y.S., Lee K., Gao P., Ren Y.R., Rey S., Hammers H., Chang D., Pili R., Dang C.V., Liu J.O., Semenza G.L. Digoxin and other cardiac glycosides inhibit HIF-1alpha synthesis and block tumor growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. 105(50): 19579. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0809763105>
 47. Lopez-Lazaro M. Digoxin, HIF-1, and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. 106(9): E26. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0813047106>
 48. Marshall D.J., Harried S.S., Murphy J.L., Hall C.A., Shekhani M.S., Pain C., Lyons C.A., Chillemi A., Malavasi F., Pearce H.L., Thorson J.S., Prudent J.R. Extracellular Antibody Drug Conjugates Exploiting the Proximity of Two Proteins. *Mol. Ther.* 2016. 24(10): 1760. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2016.119>
 49. Scheepstra M., Hekking K.F.W., van Hijfte L., Folmer R.H.A. Bivalent Ligands for Protein Degradation in Drug Discovery. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 2019. 17: 160. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.01.006>
 50. Neklesa T., Snyder L.B., Willard R.R., Vitale N., Pizzano J., Gordon D.A., Bookbinder M., Macaluso J., Dong H., Ferraro C., Wang G., Wang J., Crews C.M., Houston J., Crew A.P., Taylor I. ARV-110: An oral androgen receptor PROTAC degrader for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2019. 37(7): 259. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.259
 51. Maniaci C., Hughes S.J., Testa A., Chen W., Lamont D.J., Rocha S., Alessi D.R., Romeo R., Ciulli A. Homo-PROTACs: bivalent small-molecule dimerizers of the VHL E3 ubiquitin ligase to induce self-degradation. *Nat. Commun.* 2017. 8(1): 830. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00954-1>

52. Zengerle M., Chan K.-H., Ciulli A. Selective small molecule induced degradation of the BET bromodomain protein BRD4. *ACS Chem. Biol.* 2015. 10(8): 1770. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.5b00216>
53. da Motta L.L., Ledaki I., Purshouse K., Haider S., De Bastiani M.A., Baban D., Morrotti M., Steers G., Wigfield S., Bridges E., Li J.L., Knapp S., Ebner D., Klamt F., Harris A.L., McIntyre A. The BET inhibitor JQ1 selectively impairs tumour response to hypoxia and downregulates CA9 and angiogenesis in triple negative breast cancer. *Oncogene.* 2017. 36(1): 122. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.184>
54. Pettersson M., Crews C.M. PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs) – Past, present and future. *Drug Discov. Today Technol.* 2019. 31: 15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2019.01.002>
55. Bayer, Arvinas Partner on PROTAC Joint Venture, Treatments for Cancer, CV, Gynecological Diseases. <https://www.genengnews.com/news/bayer-arvinas-partner-on-protac-therapies-for-cancer-cv-gynecological-diseases/>
56. Dawson M.A. The cancer epigenome: concepts, challenges, and therapeutic opportunities. *Science.* 2017. 355(6330): 1147. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aam7304>
57. Choudhry H., Harris A.L., McIntyre A. The tumour hypoxia induced non-coding transcriptome. *Mol. Aspects Med.* 2016. 47-48: 35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.01.003>
58. Choudhry H., Harris A.L. Advances in Hypoxia-Inducible Factor Biology. *Cell Metab.* 2018. 27(2): 281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.005>
59. Zhao H., Yang L., Baddour J., Achreja A., Bernard V., Moss T., Marini J.C., Tudawe T., Seviour E.G., San Lucas F.A., Alvarez H., Gupta S., Maiti S.N., Cooper L., Peehl D., Ram P.T., Maitra A., Nagrath D. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. *eLife.* 2016. 5: e10250. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.10250>
60. Rong L., Li R., Li S., Luo R. Immunosuppression of breast cancer cells mediated by transforming growth factor- β in exosomes from cancer cells. *Oncol. Lett.* 2016. 11(1): 500. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3841>
61. Berchem G., Noman M.Z., Bosseler M., Paggetti J., Baconnais S., Le Cam E., Nankhsh A., Moussay E., MamiChouaib F., Janji B., Chouaib S. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer. *OncImmunology.* 2015. 5(4): e1062968. DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1062968>
62. Fu L., Kettner N.M. The circadian clock in cancer development and therapy. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013. 119: 221. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396971-2.00009-9>
63. Chilov D., Hofer T., Bauer C., Wenger R.H., Gassmann M. Hypoxia affects expression of circadian genes PER1 and CLOCK in mouse brain. *FASEB J.* 2001. 15(14): 2613. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.01-0092com>
64. Ghorbel M.T., Coulson J.M., Murphy D. Cross-talk between hypoxic and circadian pathways: cooperative roles for hypoxia-inducible factor 1 α and CLOCK in transcriptional activation of the vasopressin gene. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003. 22(3): 396. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1044-7431\(02\)00019-2](https://doi.org/10.1016/s1044-7431(02)00019-2)
65. Yu C., Yang S.L., Fang X., Jiang J.X., Sun C.Y., Huang T. Hypoxia disrupts the ex-

- pression levels of circadian rhythm genes in hepatocellular carcinoma. *Mol. Med. Rep.* 2015. 11(5): 4002. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3199>
66. Koyanagi S., Kuramoto Y., Nakagawa H., Aramaki H., Ohdo S., Soeda S., Shime-no H. A molecular mechanism regulating circadian expression of vascular endothelial growth factor in tumor cells. *Cancer Res.* 2003. 63(21): 7277.
67. Wu Y., Tang D., Liu N., Xiong W., Huang H., Li Y., Ma Z., Zhao H., Chen P., Qi X., Zhang E.E. Reciprocal regulation between the circadian clock and hypoxia signaling at the genome level in mammals. *Cell Metab.* 2017. 25(1): 73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.009>
68. Merck to Acquire Peloton Therapeutics, Bolstering Oncology Pipeline. <https://www.businesswire.com/news/home/20190521005432/en/Merck-Acquire-Peloton-Therapeutics-Bolstering-Oncology-Pipeline>

C. I. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 1027-3239. Visn. Nac. Acad. Nauk Ukr. 2019, №12.

НАРОДЖЕНІ В УКРАЇНІ: ЛАУРЕАТИ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ ІЛЛЯ МЕЧНИКОВ, ЗЕЛЬМАН ВАКСМАН, РОАЛД ГОФФМАН І ЖОРЖ ШАРПАК

Наша країна ще не отримала визнання від Нобелівського комітету, проте деякі лауреати Нобелівської премії народилися на території, яка належить сучасній Україні. Серед них батько клітинного вродженого імунітету Ілля Мечников; відомий мікробіолог і біохімік Зельман Ваксман, чії дослідження привели до відкриття стрептоміцину; видатний хімік, поет і драматург Ролд Гоффман і славетний фізик Жорж Шарпак, який розробив і вдосконалив детектори елементарних частинок, зокрема багатодротову пропорційну камеру. У даній статті представлено короткий огляд основних етапів їхньої наукової діяльності.

Ключові слова: *Нобелівська премія, Україна, фагоцитоз, імунітет, стрептоміцин, хід хімічних реакцій, багатодротова камера.*

BORN IN UKRAINE: NOBEL PRIZE WINNERS ILYA MECHNIKOV, SELMAN WAKSMAN, ROALD HOFFMANN, AND GEORGES CHARPAK

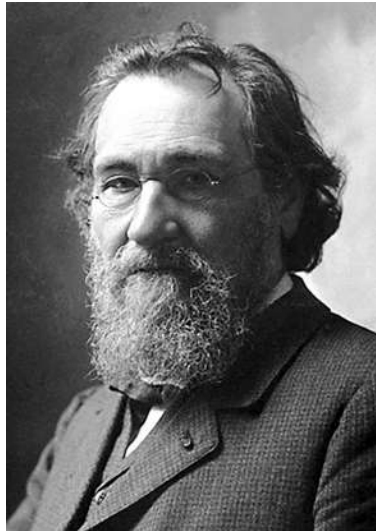
Our country has not yet gained recognition from a Nobel Committee, however some Nobel Prize winners were born in the territory, which belongs to present-day Ukraine. Among them are the father of cellular innate immunity Ilya Mechnikov; the famous microbiologist and biochemist Selman Waksman, whose studies had led to the discovery of streptomycin; the outstanding chemist, poet and playwright Roald Hoffmann, and the prominent physicist Georges Charpak who invented and developed particle detectors, in particular the multiwire proportional chamber. This paper aims to outline briefly the main stages of their scientific activity.

Keywords: *The Nobel Prize, Ukraine, phagocytosis, immunity, streptomycin, the course of chemical reactions, multiwire chamber.*

Contemporary science is to be understood within a new perspective of the multidimensional vision of its history. History of science is a colorful spectrum of the options for the development of humanity. Each of them has its advantages and disadvantages, and none is perfect. The history of science is not just a ladder that let humanity go up, but shining peaks of a mountain chain that complement each other and form a magnificent panorama. The outstanding achievements in science win the most prestigious science award – The Nobel Prize in Physics, Chemistry, Physiology or Medicine, Literature, and for Peace [1, 2]. The Prize in Economic Sciences in memory of Alfred Nobel was established by Sweden's central bank in 1968. 908 Laureates and 27 organizations have been awarded the Nobel Prize between 1901

and 2018 [3], and none of them was a representative of Ukrainian science. However, the land of Ukraine gave the world a constellation of Nobel Prize winners who revealed their great potential in the other countries.

ILYA MECHNIKOV



Ilya Mechnikov (photo from the Nobel Foundation archive)

Ilya Ilich Mechnikov, or **Élie Metchnikoff** (1845–1916) – an outstanding microbiologist, cytologist, embryologist, immunologist, physiologist, and pathologist. He was born in the village of Ivanovka, not far from Kharkov (present-day Ukraine), in the family of Ilya Ivanovich Mechnikov, the retired officer and land-owner, and Emilia Lvovna (née Nevahnovich), the daughter of the famous Jewish publicist and enlightener Leo Nikolaevich Nevahovich (Yehuda Leib ben Noach).

Ilya's mother encouraged him to pursue a scientific career in the field of life sciences. In 1856, Ilya Mechnikov enrolled at the Lycée Kharkov. Here at the age of fifteen, he first encountered a microscope and started studying cells and structure of tissues. In 1863, Ilya became a student of the University of Kharkov. Completing a four-year course in two years, he continued his education in Germany and Italy.

In Giessen (Germany) he made his first scientific discovery on the intracellular digestion of flatworms. Exploring the development of invertebrate model organisms, Ilya Mechnikov tried to shed light on the origin of multicellular organisms and the mechanisms of tissue differentiation. He established a new field of science known as comparative embryology. In 1867, Ilya earned his doctorate and both with his friend Alexander Kovalevsky shared the first Karl Ernst von Baer Prize [4]. Mechnikov was appointed Associate Professor at Odessa University. After a conflict with his

colleagues, he had left to St. Petersburg, but in 1870 he returned back to Odessa as a Titular Professor of Zoology and Comparative Anatomy [5].

In 1882 due to political turmoil in the Russian Empire, Ilya Mechnikov left the university and went to Messina (Italy), where he made the most important discovery – phagocytosis. During his further work, he proved the role of phagocytosis in protecting the body from infections [6]. He was not the first to observe the process of phagocytosis, however, he was the first to state that phagocytosis served as a natural immune system.

In 1885, a scientist returned to Odessa where he stayed for one year. Then he left his homeland forever – he went to Paris where he headed the Department of Comparative Morphology of Microorganisms at the Pasteur Institute. Later he became a Deputy Director of this famous foundation. “During his years at the Pasteur Institute, Mechnikov authored treatises on the topics of senescence, disease, and death. In his 1903 *Études sur la nature humaine: Essai de philosophie optimiste* (The Nature of Man: Studies in Optimistic Philosophy), he argued that science, rather than religion or philosophy, can lead to meaningful optimism, despite the apparent disharmony between humans and their environment. According to Mechnikov, science could, and would continue to, suppress disease and regulate proper hygiene, thereby contributing to the progress of civilization” [5].

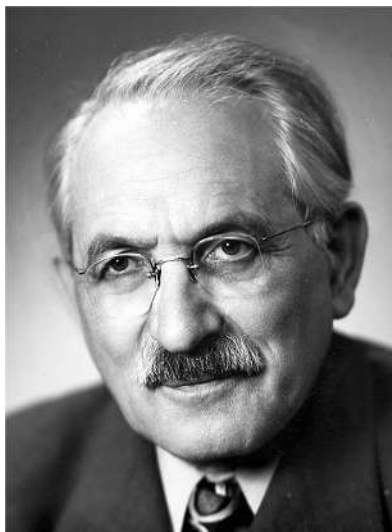
For Ilya Mechnikov, France became the second motherland. In 1908, he was awarded, together with Paul Ehrlich, the Nobel Prize in Physiology or Medicine “in recognition of their work on immunity” [7].

Ilya Mechnikov is considered the father of innate cellular immunity. The prominent scientist received an honorary degree from the University of Cambridge and the Copley Medal of the Royal Society. He had honorary memberships in the Academy of Medicine in Paris and the Academy of Sciences and Medicine in St. Petersburg [5].



In 1986 on behalf of the Academy of Sciences of Ukrainian Soviet Socialist Republic, the monument to I. Mechnikov was installed in front of the Department of Immunology named after I. Mechnikov at the Pasteur Institute, Paris, France. This monument was inspired by Prof. S. Komisarenko and created by a famous Ukrainian sculptor V. Znoba.

SELMAN WAKSMAN



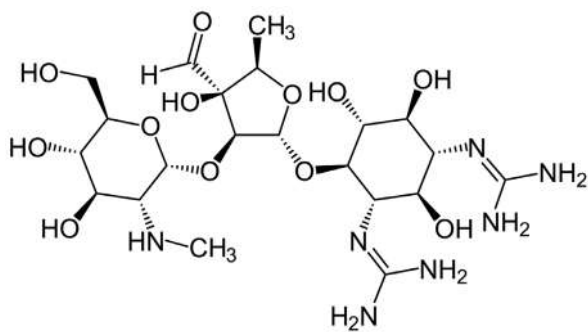
Selman Waksman (photo from the Nobel Foundation archive)

The other prominent scientist – microbiologist and biochemist **Selman Abraham Waksman** (1888– 1972) – was born and raised in the rural town of Novaya Priluka (present-day Ukraine). The fertile soil of his region inspired his thought, and this curiosity had a great impact on his future field of research [8]. He was the only child of Fradia London, a textile merchant, and a former soldier and landlord Jacob Waksman. His family was Jewish, so his early education was of religious nature: Selman studied the Jewish texts and history. Growing older, he became less interested in religion. In 1910, he obtained his matriculation diploma from the Fifth Gymnasium in Odessa. However, he was faced with the problem of quotas on the number of Jewish students into universities. Following some of his relatives, he migrated to the United States where he enrolled at Rutgers College. In 1916 after performing research in soil bacteriology at the New Jersey Agricultural Experiment Station, he was awarded M.Sc. degree. This year he was appointed a Research Fellow at the University of California. The move to California was also his wedding trip: he married to Deborah Mitnik, a vocalist and artist from his

hometown and the future mother of his son Byron Halsted Waksman – an American neuroimmunologist, experimental pathologist, educator, and medical association administrator who was born in 1919. In 1918, Selman Waksman earned his Doctor of Philosophy Degree in Biochemistry. He joined the faculty at Rutgers University (the Department of Biochemistry and Microbiology). In 1925, he was appointed Associate Professor and in 1930 – Professor.

In 1940, he headed the Department of Microbiology. He became Director of the Institute of Microbiology in 1949 [9, 10].

In 1923, Selman Waksman and his student Robert Starkey discovered that actinomycetes colonies growing in soil killed many common soil bacteria [11]. Inspired by the discovery of Rene Dubois and Oswald Avery who isolated a soil bacterium that could attack the capsular polysaccharide of *Streptococcus pneumoniae*, Waksman started searching for more antibacterial organisms in soil samples [8]. Waksman's team discovered four bacteria-killing chemicals: actinomycin, clavacin, fumigacin, and **streptothricin** [12]. Unfortunately, all appeared to be toxic to animals and thus of little therapeutic value. Later, he identified more than 20 new natural inhibitory substances, including streptomycin and neomycin. It was Selman Waksman who coined the word “antibiotic” to describe them.



Streptomycin

In 1952, Selman Abraham Waksman was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine “for his discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis” [14].

An American biochemist R. D. Hotchkiss in his biographical memoir “Selman Abraham Waksman (1888–1973)” stated: “For Waksman the discovery of streptomycin in 1944 and its effect on the tubercle bacillus accomplished with the collaboration of A. Schatz and confirmation by E. Bugie was a rich and satisfying fulfillment of many of his personal and altruistic aims. Ever practical, he established effective and congenial relations with Merck and Company, which developed liquid culture methods for production of bulk quantities of the microbial products during World War II. Patenting and licensing the promising ones, notably streptomycin, provided funds, 80 percent of which was assigned to Rutgers University to support

research and eventually an associated Institute of Microbiology. He also soon arranged to have animal tests and clinical trials carried out at the Mayo Clinic to expedite the possible use in treating tuberculosis. Of the 20 percent of license funds accruing in his own name, one half was later consigned to a foundation for research support” [13, p. 9]. For his tremendous work, Selman Waksman received the Albert Lasker Award for Basic Medical Research (1948), French Legion Honor (1950), Leeuwenhoek Medal (1950). Since 1968, every two years, the National Academy of Sciences has awarded the Selman A. Waksman Award in Microbiology for “excellence in the field of microbiology” [12].

Selman Waksman always remembered his hometown in Ukraine. Travelling with his wife in Europe in 1924, they were welcomed to visit their native Ukraine. They were shocked at a depressing decay in conditions there. In five years, they visited Novaya Priluka together with their son.

Selman Waksman – Father of Antibiotics – died in 1973 in Woods Hole, Massachusetts.

Selman Waksman was an extraordinary scholar – he was the author and coauthor of over 400 scientific papers and 28 books, among which is his autobiography “My Life with the Microbes”.

ROALD HOFFMANN



Roald Hoffmann (photo from the Nobel Foundation archive)

The fate of Roald Hoffmann (born 1937) – the Nobel Prize winner in Chemistry – is amazing. Hoffmann (birth name – Roald Safran) was born in Złoczów, Poland (now Zolochiv, Lviv region, present-day Ukraine) in the Jewish family. His mother

Clara Safran (née Rosen) was a teacher and his father Hillel Safran was a civil engineer graduated from Lviv (Lemberg) Polytechnic.

During World War II, Hoffmann's family was placed in a labor camp. As many prisoners were transferred to extermination camps, Roald's father helped him and his mother to escape from the camp. Together with three family members, they found a shelter in the Ukrainian village of Univ. Ukrainian teacher Mykola Dyuk and his wife Maria hid them in the school attic, where they remained for fifteen months. As Hoffman stated, the Dyuk family saved them at the incredible risks to their lives [15]. Contact with the Dyuk family was maintained over the years.

Many years later, Roald Hoffmann said, "I am very happy to have been born in the Ukraine. If I had remained, it could be that I would be a very good psychiatrist... It was not my fate. I am here. I am not unhappy... I have had a good career. I have a good family. I am happy. I am eternally grateful to the Dyuk family because I would not be here, because if it were not for the good deeds of Mykola and Maria Dyuk" [15].



Photos of Mykola and Maria Dyuk (personal archive of Prof. R. Hoffman) [16]

In 2007, Roald Hoffman and his sister Elinor turned to Yad Vashem and asked to recognize Mykola and Maria Dyuk as Righteous Among the Nations and on September 23, 2007, "the commission for the Designation of the Righteous conferred upon Mykola and Maria Dyuk the title of the Righteous Among the Nations" [17].

In 1944, Red Army liberated the prisoners from the camps. Roald and his family moved to Krakow (Poland), where the boy started attending school. His mother married Paul Hoffmann who became a very good step-father to Roald.

In 1949, they relocated to the United States of America. In 1955, Roald graduated from Stuyvesant High School, became a U.S. citizen and took his stepfather's last name. He enrolled at Columbia University in New York City in 1955. In 1958, Roald Hoffmann received his Bachelor of Arts Degree in Chemistry at Columbia College, in 1960 – Master of Arts Degree in Physics, and his Doctor of Philosophy Degree in Chemical Physics in 1962, both from Harvard University [18].

In 1960, he married Eva Börjesson whom he met attending a summer program in quantum chemistry at the University of Uppsala in Sweden. They had two children – a son, Hillel Jan, and a daughter, Ingrid Helena. Hoffmann continued research in applied theoretical chemistry at Harvard. In 1964, he began to work with Robert Burns Woodward. Accepting a position as Associate Professor of Chemistry at Cornell University in Ithaca, New York, in 1965, he continued his work with Woodward. They discovered that many reactions involving the formation or breaking of rings of atoms take courses that depend on an identifiable symmetry in the mathematical descriptions of the molecular orbitals that undergo the most change [19, 20]. They formulated the Woodward-Hoffmann rule describing the principle of preserving orbital symmetry in synchronic reactions. In 1968, Hoffmann was promoted to Full Professor at Cornell. From 1974 to 1996 he was John A. Newman Professor of Physical Sciences.

In 1981, Roald Hoffmann received the Nobel Prize in Chemistry, which he shared with Kenichi Fukui – a Japanese chemist – “for their theories, developed independently, concerning the course of chemical reactions”. Independently of one another, Roald Hoffmann and Kenichi Fukui demonstrated how the symmetrical properties of electron orbitals explain the course of chemical reactions [21].

Roald Hoffmann summarized his contribution to science: “My first major contribution was the development of the extended Huckel method, a molecular orbital scheme which allowed the calculation of the approximate sigma- and pi-electronic structure of molecules, and which gave reasonable predictions of molecular conformations and simple potential surfaces... My second major contribution was a two-pronged exploration of the electronic structure of transition states and intermediates in organic reactions” [22].

Roald Hoffmann has received many awards and distinctions, including Priestley Medal; Arthur C. Cope Award in Organic Chemistry; Organic Chemistry Award (American Chemical Society), 1969; Inorganic Chemistry Award (American Chemical Society), 1982; Pimentel Award in Chemical Education (1996); Award in Pure Chemistry; Monsanto Award; National Medal of Science; National Academy of Sciences; American Academy of Arts and Sciences Fellow; American Philosophical Society Fellow; Foreign Member, Royal Society; Member of the Royal Swedish Academy of Sciences; Harvard Centennial Medalist; James T. Grady-James H. Stack Award for Interpreting Chemistry [23].

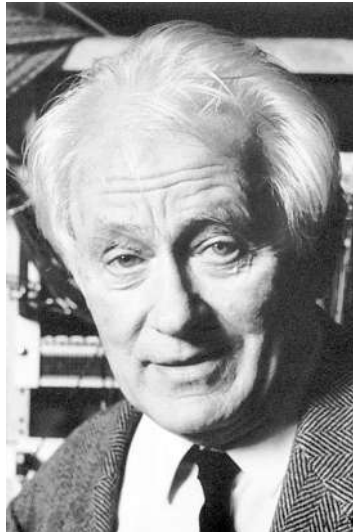
Hoffmann’s interests are more than just pure science. As he emphasizes, the world of the arts and literature just opened up to him in his college days [24]. He is also a writer, “carving out for himself a land between poetry, philosophy and science” [18].

He has written about a wide variety of topics, such as chemistry’s relationship to philosophy, literature, and the arts, including the nature of chemical reasoning, the role of symbolism and writing in science, and the relationship between art, craft, and science [25, 26]. Since 1996, Roald Hoffman is a Frank H.T. Rhodes Professor of Humane Letters, Emeritus at Cornell University. His interest in poetry was stimulated by Mark Van Doren at Columbia. He is the author of “The Metamict

State” (1987); “Gaps and Verges” (1990); “Memory Effects” (1999); “Soliton” (2002); “Catalista: Poemas Escogidos” (2002), “Roald Hoffmann. Izbrannie Stichtvorenia” (2010) [27]. He has also co-written a play entitled “Oxygen”, and two by himself, “Should’ve” and “Something that Belongs to You”, which is about the Jewish family saved by the Ukrainian family during World War II.

In his interview, Roald Hoffmann strongly advocates for art: “We need the arts, for they address the problems that are capable of no solution, only infinite paraphrasing, infinite resolutions. There is room for the million-third poem about the end of love, for there is no strict calculus of that loss. The humanities also temper the dictates of politics and reason, they make you understand that things are never black or white, but shades of gray in which fallible men and women strive to be good to others and to themselves. Something is not right about a major university (mine!) into which there come annually 400 million dollars in federal support, of which 385 go for science and engineering, and less than 1 million for the humanities. No reason to blame the government or the university – people need to change too” [28]. In 2017, Zolochiv, the hometown of Roald Hoffman, held an event to commemorate Hoffmann’s 80th birthday. Zolochiv has named a street after him, and Ukraine issued a postage stamp on his birthday [24].

GEORGES CHARPAK



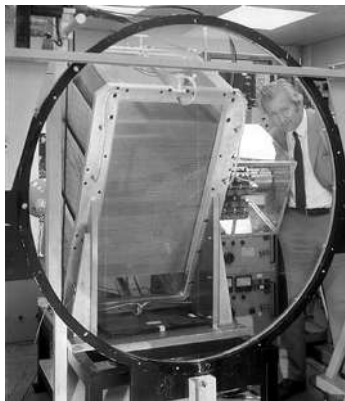
Georges Charpak (photo from the Nobel Foundation archive)

One of the most prominent scientists of our time – Georges Charpak (1924–2010) – is our fellow countryman too. He was born in Dąbrowica in Poland (now Dubrovysia, Rivne region, present-day Ukraine) to the Jewish family of Anna (née Szapiro) and Maurice Charpak. When he was seven years old, their family moved to

Paris, France. During World War II, Georges Charpak joined the French Resistance and helped French partisans. In 1943, he was imprisoned by Vichy authorities and later deported to the Nazi concentration camp in Dachau. In 1945, the camp was liberated, and the next year Georges Charpak became a French citizen.

In 1945, he enrolled at one of the most prestigious engineering schools in France – École des Mines, from which he graduated in 1948 earning the Degree of Civil Engineer of Mines. Georges realized that he was interested in physics more than in engineering and in 1949 he became a pupil of Frédéric Joliot Curie at the Collège de France and obtained a research position at the National Centre for Scientific Research (CNRS). He received his Doctor of Philosophy Degree in Nuclear Physics in 1954. His thesis was on the subject of very low radiation associated with the disintegration of nuclei [30]. In 1953, Georges Charpak married Dominique Vidal, and the couple had two sons, Yves and Serge, and a daughter, Nathalie.

In 1959, Georges Charpak joined the staff of CERN in Geneva, where he focused on the development of new techniques for particle physics detectors [31]. He worked first in the Synchro-cyclotron division, then in the Nuclear Physics division (1961), and the Experimental Physics division (1976). After his retirement from CERN, he continued to work in the Particle Physics Experiment division, the Accelerator Technology division, and the Large Hadron Collider division [32]. He worked mainly on the development of new techniques for particle detection. In 1968, he built his first multiwire proportional tracking chamber. Largely due to his work, particle physicists have been able to focus their interest on very rare particle interactions, which often reveal the secrets of the inner parts of matter. His invention revolutionized particle detection bringing it into the new level – the electronic age. In his chamber, Charpak used modern electronics and connected the detector directly to a computer. His fundamental idea has been developed, and for many years Georges Charpak has been at the forefront of this development [33]. The speed and precision of the multiwire chamber and its descendants, the drift chamber and the time projection chamber, revolutionized highenergy physics [34].



Georges Charpak and a particle detector, 1973 [35]

In 1985, Charpak was elected to the French Academy of Sciences and received many honors and awards.

In 1992, he won the Nobel Prize in Physics “for his invention and development of particle detectors, in particular the multiwire proportional chamber” [36]. Georges Charpak in his Nobel Lecture emphasized that multiwire chambers “gave rise to further developments in the art of detectors, of which some are highly innovative. Most high-energy physics experiments make use of these methods, but their application has extended to widely differing fields such as biology, medicine, and industrial radiology” [37]. Indeed, physicist’s work led to a significant improvement in medical radiography making it possible to reduce patients’ exposure to radiation.

At the time Georges Charpak received the Nobel Prize, John Peoples Jr., then-director of the Fermi National Accelerator Laboratory in Illinois, said: “If you were to remove everything Charpak invented from all the particle detectors at all the big accelerator laboratories, you would simply not have anything left” [38].

Georges Charpak is the founder of the SOS committee at CERN, which helps those imprisoned, as he was, by repressive governments. In 2001, he received the European Grand Prix for Innovation Award in medical and biological engineering [39]. He published numerous scientific papers and books. In 2001, Georges Charpak and his co-author, American Enrico Fermi Award-winner Richard L. Garwin, analyzed nuclear issues and their potential impacts on the environment, economy, public health, and world peace in their book “Megawatts and Megatons: A Turning Point in the Nuclear Age?” [40].

Georges Charpak was also a devoted teacher. He set up La Main à la Pâte (Hands On) movement, which promotes experimental sciences in elementary schools and encourages pupils to investigate scientific problems on a practical level. He was deeply committed to the educational process [31, 41]. Our famous fellowman Georges Charpak went down in history as a prominent physicist of the 20th century.

Our country has not yet gained recognition from a Nobel Committee, however many Nobel Prize winners were born, began their scientific journey or worked for a while in the territory, which belongs to present-day Ukraine: Shmuel Yosef Agnon (in Literature, 1966), Svetlana Alexievich (in Literature, 2015), Simon Smith Kuznets (in Economic Sciences, 1971), Igor Tamm (in Physics, 1958), Lev Landau (in Physics, 1962). The roots of some Nobel Prize winners, who were born in the other countries, Georges Charpak and a particle detector, 1973 [35] are traced back to the Ukrainian lands, which have always been ethnically and culturally diverse: César Milstein (in Physiology or Medicine, 1984), Eric Kandel (in Physiology or Medicine, 2000), Ralph M. Steinman (in Physiology or Medicine, 2011), Herbert Charles Brown (in Chemistry, 1979), Dan Shechtman (in Chemistry, 2011), Murray Gell-Mann (in Physics, 1969), David Jonathan Gross (in Physics, 2004), Serge Haroche (in Physics, 2012), Boris Pasternak (in Literature, 1958). A bright constellation of thinkers received the highest international distinction as the citizens of the other countries.

Unfortunately, the lack of proper conditions for scientific research, poor science funding, beggarly salaries and pensions, the lack of interest in the new investigations and projects among Ukrainian authorities and Ukrainian society make Ukrainian scientists uncompetitive on the world “scientific market”, inhibit the rise of modern science in Ukraine, cause brain drain to the highly developed countries with better living and working conditions. Today, the development of Ukrainian science, which is inextricably linked to the economic, political, social, and cultural spheres of society, should become a priority for both our state and society. It is not a private matter, but one of the most urgent problems, which can only be addressed at the state level. And then the future Ukrainian Nobel Prize winners will contribute to the world scientific and art treasury and multiply the spiritual and cultural heritage of humankind.

References

1. Danilova, V.M., Vinogradova, R.P., Komisarenko, S.V. Alfred Bernhard Nobel and the Nobel Prize. *Ukr Biochem J.* 2018; 90(4): 121-134.
2. Danylova, T.V., Komisarenko, S.V. Scientific Investigations of the Nobel Prize Winner Emil Fischer as a Launching Pad for the Development of Biochemistry: A Brief Overview. *Ukr Biochem J.* 2018; 90(4): 135 – 142.
3. Nobel Prize facts. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/facts/nobel-prize-facts/#note>
4. Gilbert, S.F. (Ed.). *A Conceptual History of Modern Embryology.* The John Hopkins University Press, 1994. 280 p.
5. Racine, V. Ilya Ilyich Mechnikov (Élie Metchnikoff) (1845 – 1916). The Embryo Project Encyclopaedia. Regime of access: <https://embryo.asu.edu/pages/ilya-ilyich-mechnikov-elie-metchnikoff-1845-1916>.
6. Ezepchuk, Yu.V. & Kolybo, D.V. Nobel Laureate Ilya Metchnikoff (1845 – 1916). Life Story and Scientific Heritage. *Ukr Biochem J.* 2016; 88(6): 98-109.
7. Ilya Mechnikov. Facts. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1908/mechnikov/facts/>
8. Kresge, N., Simoni, R.D. & Hill, R.L. Selman Waksman: the father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry.* 2004. Regime of access: <http://www.jbc.org/lens/jbc/279/48/e7>
9. Selman Waksman and Antibiotics. National Historic Chemical Landmark. American Chemical Society. Regime of access: <https://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/selmanwaksman.html>
10. Selman Waksman (1888 – 1973). Jewish Virtual Library. Regime of access: <https://www.jewishvirtuallibrary.org/selman-waksman>
11. Waksman, S.A. & Starkey, R.L. Partial Sterilization of Soil, Microbiological Activities and Soil Fertility. *Soil Science.* 1923; 16(4): 247-268.
12. Selman Waksman. Famous Scientists. The Art of Genius. Regime of access: <https://www.famousScientists.org/selman-waksman/>
13. Hotchkiss, R. D. Biographical memoir of Selman Abraham Waksman. Biographical memoirs. Vol. 83, National Academy Press, Washington, D. C., 2003. Regime of

- access: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/waksman-selman-a.pdf>
14. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952. The Nobel Prize. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/summary/>.
 15. Saved by A Ukrainian Family, Jewish Boy Lived to Become a Nobel Laureate. YouTube. Regime of access: <https://www.youtube.com/watch?v=yEhhNs1hym5>
 16. KRESY. PL. Regime of access: <https://kresy.pl/wydarzenia/zydowski-noblista-ukraina-powinna-przyznac-ze-upa-mordowala-polakow-i-zydow/>
 17. Dyuk Family. The Righteous Among the Nations. YAD VASHEM. Regime of access: <http://db.yadvashem.org/righteous/family.html?language=en&itemId=6601540>
 18. Roald Hoffmann. Long Biography. Roald Hoffmann. Regime of access: <http://www.roaldhoffmann.com/long-biography>
 19. Roald Hoffman. (1937 –). Jewish Virtual Library. Regime of access: <https://www.jewishvirtuallibrary.org/roald-hoffmann>
 20. Roald Hoffmann. American Chemist. Encyclopaedia Britannica. Regime of access: <https://www.britannica.com/biography/Roald-Hoffmann>
 21. Roald Hoffmann. Facts. The Nobel Prize. 1981. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1981/hoffmann/facts/>
 22. Roald Hoffmann. Biographical. The Nobel Prize. 1981. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1981/hoffmann/biographical/>
 23. Roald Hoffmann (Safran), Nobel Prize in Chemistry, 1981. GENi. 2018. Regime of access: <https://www.geni.com/people/Roald-Hoffmann-Safran-Nobel-Prize-in-Chemistry-1981/6000000014233209639>
 24. Ndlovu, Y.L. Ukrainian hometown celebrates Nobel prize-winning professor. The Department of Chemistry & Chemical Biology. Cornell University. 2017. Regime of access: <https://chemistry.cornell.edu/news/ukrainian-hometown-celebrates-nobel-prize-winning-professor>
 25. Hoffmann, R., Whyte, I.B. Beyond the Finite: The Sublime in Art and science. Oxford University Press, 2011. 208 p.
 26. Kovac, J., Weisberg, M. Roald Hoffmann on the Philosophy, Art, and Science of Chemistry. Oxford University Press, 2012. 400 p.
 27. Roald Hoffmann. Poetry Books. Roald Hoffmann. Regime of access: <http://www.roaldhoffmann.com/poetry-books>
 28. Romanska, M. Between Art and Science: A Conversation with Roald Hoffmann. *Cosmopolitan Review*. 2014. Vol. 6. NO. 2. Regime of access: <http://cosmopolitanreview.com/roald-hoffman/>
 29. Georges Charpak. Lycée Joffre. Regime of access: <http://www.lyceejoffre.net/cpge/blog/2010/10/15/georges-charpak-1924-2010/>
 30. Charpak, G., and Suzor, F. Experimental Study of the Electrons of the Residual Atom Ejected From Their Orbits During the Dissintegration of P³²S³². *Journal de Physique et le Radium*. 1954. Web.
 31. CNRS pays tribute to Nobel Prize Georges Charpak. Press Release. CNRS. 2010. Regime of access: <http://www2.cnrs.fr/en/1789.htm?debut=360>
 32. Archives of Georges Charpak. CERN Scientific Information Service. 2011. Regime of access: http://library.cern/archives/CERN_archive/guide/experimental_physics/division/isacharpak

33. Georges Charpak (1924 – 2010). Jewish Virtual Library. Regime of access: <https://www.jewishvirtuallibrary.org/georges-charpak>
34. Georges Charpak. French Physicist. Encyclopaedia Britannica. Regime of access: <https://www.britannica.com/biography/Georges-Charpak>
35. CERN Library. Facebook. 2018. Regime of access: <https://www.facebook.com/CERNLibrary/posts/1968-georges-charpak-invents-the-multi-wire-proportional-chamber-throwback-thursday/10156004563326970/>
36. Georges Charpak. Facts. The Nobel Prize. 1992. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1992/charpak/facts/>
37. George Charpak. Nobel Lecture. December 8, 1992. The Nobel Prize. 1992. Regime of access: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1992/charpak/lecture/>
38. Maugh II, T.H. Georges Charpak dies at 86; French physicist won Nobel Prize. Los Angeles Times. October 8, 2010. Regime of access: <http://articles.latimes.com/2010/oct/08/local/la-me-georges-charpak-20101008>
39. Oakes, E.H. Encyclopaedia of World Scientists. Infobase Publishing, 2007. 852 p.
40. Garwin, R.L. & Charpak, G. Megawatts and Megatons: A Turning Point in the Nuclear Age? Alfred A. Knopf, 2001. 412 p.
41. Close, F. Georges Charpak Obituary. The Guardian. October 7, 2010. Regime of access: <https://www.theguardian.com/science/2010/oct/07/georges-charpak-obituary>

T.V. Danylova, S. V. Komisarenko

ISSN 2409-4943. Ukr Biochem J. 2019; 91(3): 127-137.

І хоча українська наука не дала світові Нобелівського лауреата, будемо сподіватись і вірити, що рано чи пізно українські вчені їздитимуть до Стокгольма за найвищою науковою премією, бо вони того заслуговують за багатьма досягненнями, які в світі залишаються недооціненими, в тому числі і завдяки «людському фактору».

ЗАМІСТЬ ПІСЛЯМОВИ

НОТАТКИ З ЕТИКИ В НАУЦІ,

**або чи можуть відкриття бути запланованими
і як здобутки другої наукової революції допоможуть
вижити українській науці**

**(INSTEAD OF AN AFTERWORD:
NOTES ON ETHICS IN SCIENCE,**

**or whether discoveries can be scheduled, and how
the advances of the second scientific revolution will help Ukrainian
science survive)**

*«...погано, коли політики викривляють науку,
але значно-значно гірше, коли вони її ігнорують...»*

Незважаючи на те, що дискусія з приводу причин занепаду української науки та способів подолання кризи триває понад 20 років, ситуація в цій галузі продовжує погіршуватися. Серед численних публікацій на цю тему, часто суперечливих, протилежних за думкою, можна навести декілька [1–4].

Передусім, на стан науки негативно впливають фактори глибокої економічної кризи – недостатнє фінансування, відплив «мізків» за кордон, низький попит на результати науковотехнічної діяльності і т.ін. Однак значною мірою погіршення спостерігається через згубні наслідки «керівництва» наукою, намагання влади «підвищити ефективність» наукового процесу, не розуміючи суті сучасної науки, нехтуючи її потребами та можливостями. Серед головних негативних стратегічних і тактичних чинників на сьогодні можна назвати такі: структура управління наукою на вищому рівні є неефективною; на матеріали, реактиви та устаткування не виділяються бюджетні кошти, що знищує експериментальну науку; драматичне падіння курсу гривні унеможливило закупівлю імпортованих реактивів і навіть недорогого устаткування; через зміни в податковому кодексі зникли українські технопарки; жорсткі вимоги проведення тендерних закупівель ускладнюють виконання наукових проектів за грантами; на митниці створено значні перешкоди для одержання благодійної допомоги від закордонних колег у вигляді обладнання, реактивів чи книг. Щоб вижити, наукові установи шукають додаткові джерела фінансування (роялті, оренда, гранти тощо), однак ці позабюджетні кошти зараховуються до так званого «спецбюджету», звідки ними не можна скористатися через постійні перепопи Казначейства. В останні роки витрати на науку в Україні зменшилися до

0,4 % ВВП, що відповідає рівню слаборозвинених країн [1], у поточному році вони виявилися ще меншими – до 0,27 %, а останній секвестр бюджету НАН України – головної наукової установи країни – та запровадження обмежень на виплати зарплат узагалі ставлять під сумнів подальшу долю вітчизняної науки, хоча йдеться про дуже незначні суми для бюджету країни. Незначні ще й з огляду на реальний і потенційний внесок учених в економіку, культуру та суспільне життя України.

Неодноразові звернення науковців до президентів України і керівників Уряду, на жаль, залишалися без відповіді. Очевидно, дехто нагорі вважає (або вважає) науку непотрібним «тягарем» для держави і не проти знайти інше застосування землі, майну та співробітникам Академії. Подібні ідеї вже реалізуються в Росії, де влітку 2013 р., незважаючи на протести вчених, було прийнято законопроект про реформу Російської академії наук, унаслідок якої вона втратила свою незалежність і можливість розпоряджатися майном своїх інститутів [5]. Події Євромайдану в Україні, обрання нових керівних органів держави зумовили кардинальні зміни у владі та суспільстві, що дає нам надію на докорінні зміни в політиці управління вітчизняною наукою та вирішення її наболілих проблем.

Однак проблеми української науки не обмежуються лише недостатністю фінансування та недосконалістю законодавства. Гостро стоїть також проблема якості виконуваних наукових робіт. Одним із можливих шляхів її подолання може бути розподіл бюджетного фінансування між науковими установами та окремими лабораторіями у чіткій відповідності до наукової значущості виконаних ними робіт. Проте постає питання: як саме оцінювати важливість тієї чи іншої роботи для наукового прогресу? Деякі вчені закликають ввести в Україні досить поширену у світі систему оцінювання за низкою кількісних показників, таких як індекс цитування, сумарний імпаکتфактор публікацій за певний період часу, індекс Хірша. Загальний індекс цитування та імпаکتфактор було розроблено Інститутом наукової інформації (ISI) (Філадельфія, США) – нинішнім підрозділом Thomson Reuters. Загальний індекс цитування показує сумарну кількість посилань на публікації вченого, а імпакт-фактор – це кількісний показник якості журналу, який розраховують щороку як відношення кількості цитувань статей журналу, опублікованих за 2 попередні роки, до загальної кількості цих статей. Ідея розрахунку імпакт-фактора належить Юджину Гарфілду – засновнику та керівнику ISI [6]. Індекс Хірша (h), запропонований у 2005 р. американським фізиком Джорджем Хіршем з університету Сан-Дієго (Каліфорнія, США), показує, яку кількість публікацій ученого h процитовано не менше ніж h разів [7].

Оцінювання наукової діяльності за кількісними показниками, безумовно, слід брати до уваги, але лише як приблизний критерій. Ця система оцінювання має багато противників, і не тільки серед учених, у яких ці показники є низькими. Адже абсолютно незрозуміло, як кількість цитувань пов'язана з якістю

публікації та як бути з науковцями, які працюють за «закритою» тематикою чи займаються переважно прикладними дослідженнями. Часто велику кількість цитувань мають статті на популярні теми, а також статті, що містять несподівані висновки або суперечливі чи навіть помилкові результати. Різні галузі науки можуть істотно різнитися за середньою кількістю цитувань, наприклад, математичні статті зазвичай мають менше цитувань, ніж медичні. До того ж 90 % цитувань математичних статей з'являється через два і більше років після публікації [8]. Дослідження, нехай і дуже важливі, з так званих національних проблем можуть бути абсолютно нецікавими для вчених інших країн і тому не цитуватися. Журнали, що публікують оглядові статті, часто мають значно вищий імпаکتфактор, ніж престижні, але вузькоспеціалізовані наукові часописи. Відносність загального індексу цитування для оцінювання наукової роботи можна проілюструвати тим, що одна з найвідоміших у світі наукових статей Дж. Уотсона і Ф. Кріка, опублікована 25 квітня 1953 р. в журналі *Nature* і присвячена дослідженню структури ДНК, за що її автори отримали Нобелівську премію (1962), не потрапила навіть до першої сотні найбільш цитованих наукових статей, так само, як і відкриття високотемпературної надпровідності і того факту, що розширення нашого Всесвіту прискорюється [9].

Останнім часом учені зі світовим ім'ям усе частіше висловлюють сумніви щодо доцільності цієї наукометричної системи. Так, лауреат Нобелівської премії з фізіології та медицини 2013 р. Ренді Шекман заборонив співробітникам своєї лабораторії публікуватися в найвідоміших наукових журналах з високим імпакт-фактором – *Science*, *Nature*, *Cell* – і пішов з посади головного редактора відомого американського журналу *PNAS* для того, щоб очолити веб-журнал відкритого доступу *e-Life* [10]. Ще більш відверто висловив свої думки в *Nature* відомий китайський хімік Nai-Xing Wang [11]: «Якщо високий імпакт-фактор – єдина мета досліджень у хімії, то хімія більше не є наукою». На перший погляд, такі висновки видаються принаймні дивними. Однак це лише на перший погляд...

Р. Шекман, як і багато його колег у всьому світі, вбачає в наявній системі оцінювання наукових робіт велику небезпеку для науки. Адже останнім часом учені дедалі більше думають не про здобуття нових знань на користь людству, а про власний успіх і кар'єру, одержання грантів, престижних премій і нагород, шлях до яких лежить через сенсаційні публікації у відомих журналах. Ці журнали завжди були уособленням високої якості та наукової значущості досліджень, але насправді до друку в них зараз приймають передусім роботи з несподіваними (іноді помилковими) висновками, тому що вони можуть викликати значний суспільний резонанс. Наукові журнали, як і будь-які ЗМІ, насамперед націлені на збільшення продажів, а не на підтримку найвагоміших досліджень. Намагаючись підвищити свій рейтинг, вони створюють ажіотаж, штучно обмежуючи кількість публікацій, підтримуючи окремі «модні» наукові напрями. Дуже часто опубліковані «блискучі» дослідження не мають ні-

якої користі для науки, а «модні» напрями з часом виявляються тупиковими. У провідних наукових журналах неодноразово з'являлися статті, сумнівні за своїм науковим змістом або відверто псевдонаукові. Наприклад, повідомлялося про успішне клонування ембріонів людини, виявлення специфічних генів довгожителів і відкриття мікроорганізмів, у ДНК яких фосфор замінений на миш'як [10].

Редакції журналів розпочали активну діяльність, спрямовану на штучне підвищення імпаکت-фактора, всіякако заохочуючи авторів посилатися на статті останніх двох років, друкуючи огляди за матеріалами цих статей тощо. Звичайним явищем для наукових журналів стала розсилка рекламних оголошень на кшталт оголошення видавництва World Scientific, що видає журнал International Journal of Algebra and Computation (IJAC): «Імпакт-фактор IJAC виріс з 0,414 у 2007 р. до 0,421 у 2008 р.! Вітаємо редакційну раду і авторів IJAC». У цьому випадку зростання імпакт-фактора на 0,007 означало появу одного додаткового посилання на одну зі 145 статей, опублікованих за 2 попередні роки [8]. Неймовірно, але імпакт-фактор перетворився з основного кількісного показника якості журналу на інструмент оцінювання не лише якості надрукованих у ньому статей, а й авторів і навіть організацій, у яких ці автори працюють. Трапляється, що вчені у списку своїх публікацій вказують імпакт-фактор для кожної з них з точністю до трьох десяткових знаків, а в деяких країнах публікація в журналах з імпактфактором, нижчим за 5,0, офіційно не має жодного значення. Закон, відкритий економістом Чарльзом Гудхартом у 1975 р., якнайкраще описує ситуацію з імпакт-фактором: «Коли досягнення деякого показника стає метою, він перестає бути хорошим показником» [12].

В умовах постійної конкуренції та боротьби за фінансування наукових досліджень учені змушені діяти за принципом: «Публікуватися чи загинути» [13]. Тобто, щоб отримувати гранти, посади, нагороди, вчений повинен постійно публікуватися в журналах з високим імпактфактором. Саме публікації, а не наукові відкриття, стали головною метою вчених, і заради швидкого досягнення цієї мети принесено в жертву якість і завершеність робіт. Без доскональної перевірки результатів нашвидкуруч зроблені висновки часто виявляються помилковими. На ці роботи спираються інші вчені у своїх дослідженнях, і лавина помилкових результатів наростає фантастичними темпами. «Полювання» за високими наукометричними показниками має ще один небезпечний для науки наслідок: учені втрачають свободу у виборі напряму досліджень. Існуюча система оцінювання за кількістю цитувань робить вигідним дослідження в популярних галузях науки, в яких працює багато інших вчених, і стримує проведення ризикованих і новаторських робіт, оскільки під час їх виконання публікацій може не бути впродовж тривалого періоду. Внаслідок цього дуже небагато вчених наслідують працювати в нових галузях досліджень, а отже, мати можливість зробити щось принципово нове [14]. Крім того, широке застосування кількісних критеріїв оцінювання наукових робіт призводить до своє-

рідного штучного відбору науковців певного типу: енергійних, агресивних, з підприємницькою хваткою, а спокійні люди, схильні до роздумів і творчості, стають аутсайдерами. З цим пов'язана тенденція останніх років: біологічну науку залишають талановиті жінки-вчені, що не бажають пускати пил в очі та боротися за виживання заради отримання грантів [15].

Іноді вчені, намагаючись підвищити свої показники, не витримують психологічного пресингу і свідомо йдуть на порушення етичних норм: вони посилаються на велику кількість власних статей (хоча зараз самоцититування не враховують), домовляються з колегами про обмін цитуваннями, проводять псевдонаукові дослідження або навіть підробляють результати досліджень. Узагалі вважається, що навіть авторитетні наукові журнали містять 1—2 % сфабрикованих результатів, а за даними вебсайту Retraction Watch, кількість статей, які після публікації потім відкликають, постійно зростає. Один із авторів цієї статті під час відрядження до США в 1981 р. став свідком наслідків гучного скандалу в експериментальній медицині, за матеріалами якого було опубліковано книгу *The Patchwork Mouse* і знято художній фільм. Учень професора Роберта Гуда – одного з найталановитіших американських медиків, академіка Національної академії наук США, директора Нью-Йоркського протиракового центру ім. Слоан-Кеттерінга – нібито винайшов шлях подолання тканинної несумісності і демонстрував його на моделі пересадки шкіри. Перші публікації викликали величезний інтерес серед імунологів. Учений отримав грант на розширення своїх експериментів, але не зміг відтворити результати, і тоді почав підмальовувати чорним маркером пересаджені ділянки шкіри на білих мишах. Шахрайство викрили, вченого звільнили з «вовчим квитком», а Роберту Гуду довелося покинути Слоан-Кеттерінгівський центр, хоча він нічого не знав про «квитки» свого співробітника.

Традиційно багато фальсифікацій спостерігається в галузі біології розвитку, оскільки успіхи регенеративної медицини обіцяють велику популярність і значне збагачення. Одна з таких історій, яка набула широкого розголосу та ще й закінчилася трагічно, сталася у 2014 р. Журнал *Nature* опублікував дві статті з неймовірними результатами, які доводили, що клітини крові можуть повернутися до фенотипу стовбурових клітин (STAP) після інкубації в м'якому розчині кислоти. Ці публікації відразу зробили знаменитим їх головного автора – 30-річну дослідницю Харуко Обоката з японського Центру біології розвитку RIKEN у місті Кобе. Через кілька місяців після невдалих спроб інших дослідників відтворити результати з'ясувалося, що дані було сфабриковано. До того ж виявилось, що в статті було використано ілюстрації з докторської дисертації Обоката. Журнал *Nature* відкликав ці статті, Обоката була змушена звільнитися, а її наставник і співавтор Йошікі Саїа вчинив самогубство [16].

Випадки фальсифікації трапляються і в інших галузях науки. Знаменитий (зараз уже сумнозвісний) німецький фізик Ян Хендрік Шон – співробітник *Bell Laboratories* у США, лауреат багатьох премій, імовірний кандидат на Но-

белівську премію з фізики, який нібито відкрив перший у світі пластиковий лазер та найменший транзистор з однієї молекули, «прославився» тим, що використовував один і той самий графік у багатьох різних статтях, присвячених вивченню нанометрових транзисторів і надпровідності. Наукові дані Яна Шона публікувалися в журналах Nature та Science. Зрештою, подробиці було виявлено, і Шона позбавили докторського ступеня Університету в Констанці. Відомий доказами скандальних теорій соціальний психолог з Нідерландів Дідерик Стапель за десяток років сфабрикував дані близько 30 наукових публікацій і 14 кандидатських дисертацій, виконаних під його керівництвом. У 2011 р. журнал Science опублікував статтю Стапеля, яка доводила зв'язок між захаращеністю міських вулиць і стереотипністю мислення пересічних громадян, що проявлялася в дискримінації щодо тієї чи іншої соціальної групи [17].

Історія шахрайства британського вченого Ендрю Уейкфілда, що «відкрив» зв'язок між аутизмом і вакциною проти кору, паротиту та краснухи (КПК), розгорталася впродовж 15 років і мала серйозні наслідки для багатьох людей і країни в цілому. Публікація Уейкфілда та співавторів у журналі The Lancet у 1998 р. доводила, що щеплення КПК спричинює запалення кишечника, яке призводить до порушення його бар'єрної функції, потрапляння в кровообіг білків, що викликають енцефалопатію і в подальшому аутизм. Ці роботи ґрунтувалися на обстеженні 12 дітей із затримками розвитку нервової системи, 8 з яких страждали на аутизм. Однак виявилось, що результати було сфальсифіковано, дослідження Уейкфілда фінансували адвокати, яких залучали батьки цих дітей для участі в судових позовах проти компаній – виробників вакцин, а сам Уейкфілд, як автор патенту на альтернативну вакцину проти кору, був зацікавлений у відмові від вакцини КПК. Багато років у ЗМІ та судах тривала справжня війна між прихильниками та противниками Уейкфілда. У цей конфлікт втягнули навіть прем'єр-міністра Великої Британії Тоні Блера, якому закидали, що він начебто не вакцинує свого сина вакциною КПК. PR-кампанія проти щеплення КПК призвела до того, що у 2006 р. імунний прошарок знизився до 78,9 %, по всій країні виникли спалахи кору і вперше за 14 років було зафіксовано летальний випадок цього захворювання – помер 13-річний хлопчик. Незважаючи на результати журналістського розслідування, статті інших дослідників, які не змогли відтворити результати, відмову від цих публікацій більшості співавторів, журнал The Lancet до останнього захищав Уейкфілда і лише в 2010 р. визнав свою помилку. Серйозне занепокоєння викликає той факт, що викриття цього шахрайства відбулося завдяки ЗМІ, а зовсім не внаслідок пильності наукового співтовариства [18].

Разом з тим, некомпетентні чи заангажовані ЗМІ та «екзальтовані» представники громадськості вносять свій негатив. Так, зростаючий у суспільстві екологічний рух зробив «модними» дослідження, які б доводили шкідливість вакцинації, фторування води, створення генетично модифікованих рослин, захоронення ядерних відходів. І навіть якщо результати таких робіт подорожували,

вчені-шахраї все одно стають героями, а образ науки в суспільстві спотворюється. Деякі її галузі громадськість починає вважати потенційно небезпечними і навіть злочинними, наприклад генетичну інженерію, синтетичну хімію чи ядерну фізику, що дуже зашкоджує прогресу і не дає можливості вирішувати нагальні проблеми людства [19].

Найбільш гучними й скандальними прикладами неетичної поведінки стають випадки, що трапляються серед досвідчених учених з високою репутацією. Чому ж учені, які переважно є людьми розумними, відважуються на шахрайство, обманюють своїх колег, рецензентів наукових журналів і, зрештою, суспільство? Адже наукове дослідження нічого не варте, якщо його результати не можна відтворити. Часто на підроблення результатів учених спонукають очікування суспільства, політична актуальність і «тиск життя науковця». Що це, останнє, означає в пострадянському просторі? Якщо для не науковця науковий ступінь чи наукове звання – справа престижу, красива довічна етикетка, то для вчених і викладачів – це обов'язковий етап кар'єрного росту. В нашій країні не можна обіймати певні посади, не маючи відповідних наукових ступенів чи наукового звання. Крім того, гроші за ступені і звання додаються до зарплати. Однак отримати ступені й звання можна, лише маючи необхідну кількість публікацій, нехай і низької якості. Це створює відповідний тиск на науковців і зумовлює масову появу «дутих» публікацій, кандидатів і докторів наук, доцентів і професорів, а також підштовхує вдаватися до плагіату, особливо в галузі суспільних наук.

Отже, виникає слушне запитання, чи є згадані випадки наслідками системи організації досліджень і публікацій, чи це особливості менталітету окремих учених? Відповідь, напевне, полягає у поєднанні обох чинників. Випадки фальсифікації чи публікації неперевіраних даних траплялися завжди і траплятимуться, мабуть, надалі. Повністю викоринити наукове шахрайство та плагіат вкрай важко, хоча сьогодні є багато комп'ютерних програм, що допомагають відшукати сліди плагіату. Проте наукова громадськість має постійно і пильно стежити за появою псевдонаукових тенденцій, перешкоджаючи їх розвитку. А для цього потрібно чітко усвідомлювати причини поширення цього явища і шляхи його подолання. Найбільш дієвим є не стільки небезпека покарання, скільки підтримання традицій наукової етики, починаючи зі студентської лави, і поширення інформації про етичні принципи в науці серед широкого загалу.

Іншим тиском на науку, який часто призводить до шахрайства, є тиск політичної влади і грошей. Наукове дослідження іноді потрапляє в зону бізнесових та владних інтересів, націлених на використання науки як чергового інструменту для відмивання грошей. Наприклад, у 2010 р. спікер Держдуми Російської Федерації Борис Гризлов різко розкритикував роботу комісії РАН з боротьби з псевдонаукою, назвавши її «середньовічною інквізицією», яка винищує паростки всього нового. Виявилось, що комісія стала на заваді просуванню багатомільярдної держпрограми «Чистая вода», згідно з якою плану-

валосся перетворювати радіоактивні стоки на питну воду за сумнівною методикою Віктора Петрика, що була запатентована у співавторстві зі спікером [20].

З метою одержання значних інвестицій наукові проекти часто штучно «розкручуються» в ЗМІ, а згодом виявляються просто «мильними бульбашками». Так, варто згадати скандал навколо данського науково-дослідного центру OPUS при Університеті Копенгагена, який провів масштабну PR-кампанію, спрямовану на популяризацію проекту з відновлення данської кулінарної культури і створення спеціальної північної дієти, основаної на місцевих продуктах і начебто корисної для здоров'я данців. Усе б нічого, однак широкомасштабну інформаційнопропагандистську діяльність розгорнули задовго до публікації результатів проекту, чому сприяла економічна зацікавленість у просуванні проекту місцевих виробників продуктів, один з яких – Клаус Мейерис – входив до ради директорів центру OPUS. Ретельно розроблена медіа-стратегія видавала бажане за дійсне і створювала ажіотаж у суспільстві, що дозволило центру OPUS обійти конкурентів і отримати грант у 13 млн євро від данського приватного фонду Nordea. І коли у вересні 2013 р. один зі співробітників центру оприлюднив результати опитування споживачів, які свідчили про нецільність розробленої дієти, стався повний провал проекту і в пресі здійнявся гучний скандал [21].

Ще одним чинником, який сприяє зростанню кількості псевдонаукових і сфальсифікованих публікацій, є розвиток сучасних комп'ютерних технологій, що значно полегшує процес наукового оброблення документів. Яскравим прикладом цього є нещодавній випадок із вилученням з баз даних двох найвідоміших видавців наукової літератури – IEEE і Springer – 120 абсолютно абсурдних статей, написаних за допомогою програмного забезпечення SCIGen для комп'ютерної генерації випадкових текстів науково-дослідних робіт. Формально ці роботи пройшли незалежне рецензування і були опубліковані у справжніх матеріалах конференцій, щоправда переважно китайських конференцій з машинобудування і комп'ютерних технологій, і, можливо, проблема стосується якості організації цих наукових форумів. У будь-якому разі, всі ці статті спокійно пройшли непоміченими крізь систему публікування, хоча цього не мало статися. Подібні випадки свідчать про появу нового виду спаму, кількість якого в науковій пресі зростає фантастичними темпами. Звичайно, можна застосовувати спеціальні комп'ютерні програми для пошуку й видалення автоматично створених статей, плагіату, втім, це не вирішує проблему кардинально [13].

Зростання кількості випадків неетичної поведінки серед учених має досить вагомий наслідок. По-перше, це формує негативну громадську думку про вчених і науку взагалі. По-друге, виникають сумніви щодо того, які цінності мають бути закладені в основу науково-технічної політики, адже вчені є продуктом системи освіти і культурних цінностей, що сильно впливають на їхню поведінку. Зараз соціологи і психологи намагаються дослідити, чому одна ча-

стина вчених дотримується принципів порядності, чесності, відкритості у наукових дослідженнях, а інша – весь свій розум і винахідливість спрямовує на те, щоб приховати шахрайство. Нещодавно Наффілдська рада з біоетики (Велика Британія) запропонувала провести дослідження, які б дали відповідь на питання: як культура сучасних учених впливає на якість наукових досліджень та стан науки загалом [22].

Дехто з політиків, громадських діячів і навіть науковців вважає, що фундаментальна наука не має подальшої перспективи і невдовзі майже зійде на нівель, оскільки суспільство вже потонуло у величезному масиві знань, які не мають великого значення для прогресу людства. Нібито мета наукової діяльності зводиться до того, щоб відшукати невелику тематичну нішу і проводити дослідження в її межах. Не обов'язково вирішити якесь фундаментальне питання, головне – публікувати статті за обраною тематикою, отримувати цитування від колег та гроші на подальші дослідження і залучення молоді. І коли ці молоді вчені виростають у таких умовах, стають старшими науковими співробітниками, вони просять ще більше грошей, і т.д... А що ж насправді дає суспільству фундаментальна наука? Чи не настав час зосередитися на прикладній науці? Напевне, можна знайти приклади, що підтверджують такі погляди, але це швидше винятки, ніж загальне правило. Досить згадати один, можливо, найяскравіший приклад того, як фундаментальні дослідження привели до революційних змін у промисловості і нашому побуті. 27 січня цього року прийшла звістка про смерть видатного американського фізика Чарлза Таунса – лауреата Нобелівської премії з фізики (1964) за фундаментальні роботи в галузі квантової електроніки, яку він розділив з радянськими вченими Миколою Басовим і Олександром Прохоровим. Тоді навіть гадки ще не було, як лазери, принцип дії яких розробили ці вчені, можуть вплинути на наше повсякденне життя. А сьогодні лазерні технології повсюди – від побуту до космосу. Слід також підкреслити, що в СРСР винахід лазерів було використано майже виключно в інтересах ВПК, а в усьому світі вони стали основою для численних технологій, впровадження яких дало користь суспільству і принесло величезні доходи промисловості.

За законами капіталізму, для успішної діяльності наукові установи мають постійно зростати і потребувати дедалі більшого фінансування. Коли інвестиції в науку досягають межі можливого, криза нібито стає неминучою. Нині найбагатші країни прагнуть інвестувати близько 3 % ВВП у наукові дослідження і розробки, з яких понад 20 % припадає на фундаментальну науку. Однак це державні кошти. Не менші, а інколи і більші кошти вкладає бізнес, наприклад фармацевтичні та ІТ-компанії. Показник державного фінансування в абсолютних цифрах постійно збільшувався протягом останніх кількох десятиліть, і, можливо, в найближчому майбутньому інвестиції досягнуть межі, після чого наукові центри почнуть закриватися. У сучасних ознаках кризи в галузі науки дехто навіть вбачає прикмети загального занепаду європейської культури,

який ще на початку ХХ ст. пророчив Освальд Шпенглер у книзі «Захід Європи» [23]. Мабуть, подібні передбачення є надто песимістичними, однак побоювання багатьох учених щодо подальшої долі науки не є безпідставними. Як же можна запобігти глобальній кризі світової науки?

По-перше, потрібно припинити широке використання системи оцінювання наукової діяльності виключно за кількісними показниками, яка підтримується її агресивними і часто зацікавленими прихильниками. Ці показники обов'язково повинні враховуватися, але лише як допоміжні критерії. Наукові дослідження є доволі складною справою, щоб оцінювати їх за допомогою тільки одного примітивного засобу.

В цій ситуації слід дослухатися поради Альберта Ейнштейна: «Усе має бути максимально простим, наскільки це можливо, але не занадто простим» [24]. У грудні 2012 р. на з'їзді Американського товариства клітинної біології у Сан-Франциско було прийнято декларацію про оцінювання наукової діяльності DORA (Declaration on Research Assessment), яка закликала весь науковий світ відмовитися від використання імпаکت-фактора для оцінювання індивідуальних робіт окремого науковця. Учені дійшли висновку про необхідність зниження вимог щодо престижності та кількості публікацій, змінення системи публікування так, щоб приділяти більше уваги якості та цілісності робіт, і прийняття рішень на основі здорового глузду та експертизи вибраних робіт дослідника [14]. Очевидно, що тільки експертна оцінка фахівців може об'єктивно оцінити роботу. Проте, як бути з порівнянням результатів робіт, виконаних у різних галузях фундаментальної науки, і чи взагалі можливе таке порівняння, особливо у фіксований проміжок часу?

По-друге, слід розробити чітку систему виявлення і покарання науковців-шахраїв. Виявляти їх можна за допомогою спеціальних комп'ютерних програм, які зіставляють вихідні та статистично оброблені дані. Варто організувати відкриті слухання та обговорення науково-дослідних робіт. Оскільки шахраї, як правило, діють самотійно, то інші члени лабораторії або колеги-співавтори могли б помітити фальсифікацію, хоча на практиці таке трапляється рідко, адже вчені бояться втратити дружні зв'язки та репутацію, побоюючись стати об'єктом помсти. Останнім часом популярною стає ідея психологічної підготовки молодих учених, яка б допомогла їм усвідомити обов'язки науковця перед суспільством і адаптуватися до умов постійного тиску щодо збільшення кількості публікацій та необхідності постійно шукати додаткове фінансування [23].

По-третє, потрібно ефективно співпрацювати зі ЗМІ з метою створення позитивної громадської думки про вчених і про науку. Останніми десятиліттями ЗМІ активно «розкручували» скандальні історії про науковців шахраїв та негативні наслідки наукових досліджень, виходячи з принципу «з хорошої історії доброї новини не зробиш». Так поступово було створено стереотип неохайного, недбалого чи навіть божевільного науковця, який заради своїх

досліджень готовий піти на будь-який злочин проти людства. І такий образ знайшов відображення у художній літературі, кінематографі, на телебаченні і навіть у коміксах. Для того щоб змінити ситуацію і поширити в суспільстві більш поважне ставлення до науки, вчені мають відкрито обговорювати проблеми і прагнення науки, популярно і цікаво висвітлювати в ЗМІ свої наукові досягнення [25].

Проекти, спрямовані на розвиток практики відкритого доступу та обміну науковими даними, полегшують перевірку результатів іншими вченими і в такий спосіб сприяють виявленню фальсифікацій. Наприклад, веб-журнал PLoS One, що видається з 2003 р. Публічною науковою бібліотекою (Public Library of Science), являє собою архів статей з відкритим доступом, у якому статті публікуються на кошти авторів після загального схвалення рецензентами і можуть отримувати коментарі від інших учених. Ще одним прикладом є найбільший сервер препринтів arXiv, який функціонує з 1991 р. і зараз підтримується Корнельським університетом США. Цей сервер публікує тисячі електронних версій статей (переважно з фізики й математики) без рецензування та коментарів щодо їх наукової значущості. З метою запобігання появі псевдонаукових статей для публікації потрібне підтвердження поручителя – вченого з визнаної академічної установи. Для зручності читачів статті з анотаціями можуть надсилатися на електронну пошту [26].

Тенденція до глобалізації наукових досліджень сприяла появі в останні роки багатьох соціальних мереж, блогів, порталів, на кшталт Global Research Report, які надають широкі можливості для спілкування вчених, обговорення результатів наукових досліджень і пошуку партнерів у інших країнах. Так, у 2008 р. з'явилися такі відомі соціальні мережі для вчених, як ResearchGate та Academia.edu. Це було пов'язано зі спробою прийняти в США закон, що обмежував можливості обміну науковими статтями, які містять результати досліджень, проведених за гроші платників податків. Мережу ResearchGate засновано в Берліні лікарем-вірусологом Іядом Медішем та його колегами на гроші Білла Гейтса та інших інвесторів, що вклали в неї 35 млн дол. У червні 2013 р. в цій мережі вже було зареєстровано понад 3 млн науковців зі 193 країн світу [27]. Сьогодні активно функціонують і багато інших наукових мереж – Epernicus, Graduate Junction, Laboratree, LabSpaces, Methodspace, Nature Network, Ologeez, Social Science Research Network. Найбільш популярними міжнародними дослідницькими блогами є OpenWetWare, Science 2.0, ScienceBlogs, Scientific Blogging, Wordpress [28]. Щоб запобігти плутанині внаслідок участі одних і тих самих учених у кількох соціальних мережах, у 2008 р. Thomson Reuters створив персональний ідентифікатор ученого ResearcherID, пов'язаний з системою Web of Science [29]. Також у 2008 р. в Інтернеті з'явилася безкоштовна програма Mendeley для управління бібліографічною інформацією, яка дає змогу зберігати і переглядати дослідницькі праці у форматі PDF, а також вільно обмінюватися ними в соціальній мережі вчених. Однак у 2013 р. науковий ви-

давничий дім Elsevier придбав Mendeley за 65 млн дол., що викликало значний резонанс у наукових колах і ЗМІ, оскільки Elsevier зацікавлений в обмеженні доступу до публікацій [30]. Ще більший резонанс у січні цього року викликало повідомлення про те, що видавництво Macmillan Science and Education (власники Nature та Scientific American) об'єднується з видавництвом Springer Science+Business [31]. Новостворений супергігант разом з Elsevier може повністю взяти під контроль більшість наукових публікацій у світі. На тлі цих новин позитивом стало рішення Фондації Білла і Мелінди Гейтс про фінансування публікацій (близько 1400 на рік) у «миттєвих і відкритих» (immediate open-access) журналах тих учених, які виконують дослідження за численними грантами фондації [32].

Узагалі, в науковому середовищі поширюється думка, що система рецензування статей перед їх друком застаріла і слід переходити до оцінювання статей після публікації в immediate open-access-журналах, коли з ними ознайомиться не обмежене, а широке коло експертів. Такий підхід дозволить виявляти помилки чи фальсифікації значно швидше й ефективніше, особливо за допомогою соціальних мереж. Щоправда, опитування показали, що зараз усього 10—20 % дослідників у своїй професійній діяльності використовують соціальні мережі та блоги, і, як правило, це молоді вчені. Однак кількість користувачів таких мереж постійно зростає. Соціальні мережі у сфері науки значно підвищили рівень співпраці і темпи досліджень, а також заклали основу нової культури, яка спонукає вчених не конкурувати, а об'єднуватися, обмінюватися досвідом, допомагати один одному. Соціальні мережі сприяють об'єднанню науки на Сході та Заході і відкривають нові перспективи для країн з недостатнім фінансуванням, зокрема для України. Ще однією перевагою соціальних мереж з погляду психології є те, що вони надають науковцю можливість привернути до себе увагу світового співтовариства, не вдаючись до шахрайства. Репутація вченого в соціальних мережах стає одним із найважливіших факторів впливу на прийняття рішень щодо кар'єрного росту та підбору колег для співпраці [33]. У 2012 р. Королівське товариство Британії назвало другою науковою революцією зміни в науці, спричинені розвитком цифрових технологій. Ця революція ознаменувала початок нової ери відкритої науки, яка надає вченим можливість для вільного та взаємовигідного обміну опублікованими роботами, експериментальними даними та ідеями. Завдяки системам відкритого доступу в центрі наукової діяльності опинилася не економічна складова, а здатність людей до спілкування та співпраці [34].

Безперечно, поява соціальних мереж вплинула і на зв'язок науки з громадськістю. Адже відкритість науки є важливою не лише для науковців, а й для всіх інших людей, оскільки вона може прискорити подолання таких глобальних проблем людства, як енергетична криза, дефіцит продовольства, смертельні хвороби. Сьогодні будь-яка людина має доступ до практично необмеженого масиву інформації.

Науковий потенціал цього громадського розуму потрібно використовувати на благо науки та людства. Нині ЄС розпочав фінансування проекту Socientize, орієнтованого на створення так званої громадянської науки. Цей проект сприяє участі громадян у вирішенні глобальних проблем шляхом надання невеликої фінансової підтримки в обмін на інноваційні ідеї [35]. Однак такий підхід поки ще сприймається науковою спільнотою неоднозначно.

Навколо питання взаємовідносин громадськості і науки останнім часом точиться багато дискусій. Якою мірою громадськість має брати участь в управлінні наукою, чи повинна наука бути автономною, вільною і самостійно обирати напрями досліджень? Опитування свідчать, що вчені загалом позитивно ставляться до тісних зв'язків з громадськістю, адже обізнаність суспільства щодо питань науки сприяє позитивному ставленню людей до цієї галузі. Однак багато вчених дотримуються думки, що оприлюднювати результати досліджень можна лише після їх опублікування в науковому журналі. Крім того, в більшості випадків науковці вважають громадськість недостатньо кваліфікованою, щоб визначати політику управління науковими дослідженнями. Висловлюючись образно, наука має бути відмежована від громадськості «прозорим парканом», тобто громадськість може бути спостерігачем, але не безпосереднім учасником наукового процесу. Втім, якщо врахувати, що наука часто перебуває під тиском політичної влади та фінансових інтересів, то взаємодія з громадськістю може сприяти пом'якшенню цього впливу [36]. Є безліч прикладів того, як владні структури намагаються вплинути на науку та освіту і навіть використати наукові результати у своїх інтересах. Так, відомий журнал *Bulletin of the Atomic Scientists* опублікував статтю «Коли політики викривляють науку», де, серед іншого, йшлося про те, що кандидат у Президенти США, губернатор Техасу республіканець Рік Перрі публічно ставив під сумнів наукові дані щодо змін клімату, Джиммі Картер безпідставно обіцяв, що у 2000 р. 20 % енергії в США вироблятиметься з альтернативних джерел, Рональд Рейган намагався запровадити викладання креаціонізму в школах, Білл Клінтон наказав бомбардувати хімічний завод на Середньому Сході нібито на підставі наукових даних, яких не було, а Джордж Буш наполягав на тому, що Ірак має біологічну зброю масового знищення [37]. Автори завершили свою статтю очевидним висновком: погано, коли політики викривляють науку, але значно-значно гірше, коли вони її ігнорують.

Українська наука повинна пройти довгий шлях реформ, щоб вирішити гострі проблеми сьогодення. Необхідно забезпечити об'єктивну систему оцінювання проєктів, справедливий розподіл коштів, захистити інтелектуальну власність, підвищити престиж науки, налагодити взаємодію між наукою, освітою, суспільством, керівництвом країни тощо. Здобутки другої наукової революції створюють сприятливі умови для цього, пропонуючи спосіб ефективної взаємодії між ученими, політиками та громадськістю. Однак для успішного його втілення в життя потрібно, щоб чиновники, які керують українською на-

ую, пам'ятали, що наука і свобода нероздільні. Неможливо прийняти закон, який би змушував ефективно займатися наукою. Як влучно зазначив біохімік Макс Перуц у передмові до своєї книги, «...творчість у науці, як і в мистецтві, не може бути організованою. Вона виникає спонтанно з індивідуального таланту. Добре організовані лабораторії можуть сприяти творчості, однак ієрархічна організація, негнучкі бюрократичні правила та гори непотрібних документів можуть убити її. Відкриття не можуть бути запланованими, вони з'являються як ельфи в несподіваних місцях» [38]. Водночас, у будь-якій країні, а особливо в нашій, у вчених крім їх головної місії – отримання нових знань та підготовки нової наукової зміни – є обов'язок (так, саме обов'язок) перед суспільством – бути експертами із впровадження здобутків світової науки на благо своєї батьківщини. Чи не є це обмеженням свободи вченого, чи не суперечить попередній сентенції про свободу науки? І так, і ні. Шукаймо розумний і продуктивний компроміс, тому що, на відміну від релігії, наука побудована не на догмах і розвивається завдяки протиріччям, сумнівам, пошукам та постійним змінам.

ПОСИЛАННЯ

1. Стріха М. Наука в Україні: зруйнувати – легко, відновити – майже неможливо // Світ. – 2013. – 27 листопада (№ 43—44).
2. Сибирный А. Сколько ни говорите «халва»... // Зеркало недели. — 2014. — 18 апреля (№ 14).
3. Локтев В.М. Реформи заради реформ? // Вісн. НАН України. – 2015. – № 2. – С. 69—72.
4. Стріха М. Наука – це не засіб задоволення чиєїсь цікавості, а гарантія безпеки держави // Український тиждень. – 2015. – № 5.
5. Ivan Kurilla. The Last Year for Russian Academia? – <http://www.wilsoncenter.org/article/the-last-year-for-russianacademia>.
6. Garfield E. Citation indexes to science: a new dimension in documentation through association of ideas // Science. – 1955. – V. 122, N 3159. – P. 108—111.
7. Hirsch J.E. An index to quantify an individual's scientific research output // PNAS. – 2005. – V. 102, N 46. – P. 16569—16572.
8. Arnold D.N., Fowler K.K. Nefarious Numbers // Not. Am. Math. Soc. – 2011. – V. 58, N 3. – P. 434—437.
9. Noorden Van R., Maher B., Nuzzo R. The top 100 papers // Nature News. – 2014. – V. 514, N 7524. – P. 550—553.
10. Schekman R. How journals like Nature, Cell and Science are damaging science // The Guardian. – 2013. – Dec. 9.
11. Nai-Xing Wang. China's chemists should avoid the Vanity Fair // Nature. – 2011. – V. 476, N 253. – DOI: 10.1038/476253a.
12. Strathern M. Improving ratings: audit in the British University system // Eur. Rev. – 1997. – V. 5, N 3. – P. 305—321.
13. Labbé C. Publish or perish: an incitement to fraudulence // EuroScientist. – 2014. — April 30.

14. Alberts B. Impact factor distortions // *Science*. – 2013. – V. 340, N 6134. – P. 787.
15. Lawrence P.A. Men, women, and ghosts in science // *PLoS Biol.* – 2006.—V. 4, N 1.— P. e19.
16. Jun Hongo. The Rise and Fall of Haruko Obokata in 2014 // *The Wall Street Journal*.—2014. – Dec. 19.
17. Frood A. From fraudsters to fudgers: research integrity is on trial // *EuroScientist*. – 2014. – April 30.
18. Deer B. Secrets of the MMR scare. How the vaccine crisis was meant to make money // *BMJ*. – 2011. – N 342. – P. c5258.
19. Byrne G. The abuse of Science // *EuroScientist*. – 2014. – April 16.
20. Ворсобин В. Академия мракобесия // *РИА Новости*. – 2010. – 29 января.
21. Jens Degett. Science Communication: putting the cart before the horse // *EuroScientist*. – 2014. – April 30.
22. Louët S. Gaming the system: who is responsible? // *EuroScientist*. – 2014. – April 30.
23. López-Corredoira M. Have we reached the twilight of the fundamental science era? // *EuroScientist*. – 2014. – April 30.
24. Einstein A. On the Method of Theoretical Physics // *Philosophy of Science*. – 1934. – V. 1, N 2. – P. 163—169.
25. Theodoulou F. Science and the media // *Biochemist e-volution*. – 2010. – V. 32, N 1.— P. 3.
26. Campbell P. Escape from the impact factor // *Ethics in science and environmental politics*. – 2008. – N 8. – P. 5—7.
27. Madisch I. Open Science – more than sharing // *EuroScientist*. – 2014. – Feb. 26.
28. Соколова М.Е. Развитие научно-сетевого Рунета: от телекоммуникационных сетей до технологий Веб 2.0 // *Информационные Ресурсы России*. – 2011. – № 3. – С. 16—20.
29. ResearcherID. – <http://en.wikipedia.org/wiki/ResearcherID>.
30. Shaw C. Elsevier buys Mendeley: your reaction // *The Guardian*. – 2013. – April 10.
31. Chawla D. Nature publisher to merge // *Science*. – 2015. – Jan. 15.
32. Kaiser J. Gates Foundation to require immediate free access for journal articles // *Science*. – 2014. – Nov. 21.
33. Whitfield J. Online reputation: necessary, but not sufficient // *EuroScientist*.—2014.-Feb. 26.
34. Trescher D. Digitally-enhanced research has yet to become more collaborative // *EuroScientist*. – 2014. – Feb. 26.
35. Sanz F. Towards increasing citizens' contribution to research // *EuroScientist*. – 2014. – Feb. 26.
36. Peters H. Scientists' dreams: a society supporting science and respecting its autonomy // *EuroScientist*. – 2013. – Oct. 10.
37. Socolow R., Pielke R. When politicians distort science // *Bull. At. Sci*. – 2011. – Oct. 20.
38. Perutz M.F. I wish I'd made you angry earlier: essays on science, scientists, and humanity. – N. Y., 2003. – 460 p.

С. І. Романюк, С. В. Комісаренко

ISSN 1027-3239. Вісн. НАН України, 2015, № 4

ПРО АВТОРА



Сергій Васильович Комісаренко – український науковець, державний, політичний і громадський діяч; дипломат, дійсний член (академік) Національної академії наук України (імунологія, 1991 р.), дійсний член (академік) Національної академії медичних наук України (імунологія, 1993 р.), доктор біологічних наук (зі спеціальності молекулярна біологія, біохімія), професор (біохімія). Працює академіком-секретарем Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології НАН України і на громадських засадах – директором Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України (ІБХ) та завідувачем відділу молекулярної імунології цього самого Інституту. У 1990-1991 – заступник Голови Ради Міністрів УРСР. З 1991 до 04.1992 – віце-Прем'єр-міністр

України з гуманітарних питань. З травня 1992 до лютого 1998 – перший Надзвичайний і Повноважний Посол України у Великій Британії та Ірландії (1995–1998). Відзначений багатьма державними нагородами, Почесними грамотами і званнями. Має Ранг Надзвичайного і Повноважного Посла України (1992).

З ім'ям С. В. Комісаренка пов'язано становлення та активний розвиток молекулярної імунології в нашій країні. По суті, він є засновником в Україні цієї винятково актуальної галузі, яка з'явилася на стику біохімії, молекулярної біології, імунології та медицини. Основні фундаментальні досягнення вченого пов'язані з імунохімічними дослідженнями антигенної структури пептидів і протеїнів. Разом з учнями він першим у колишньому Радянському Союзі розпочав вивчення імунохімічної структури цих сполук, зокрема з використанням методів імуноензимології та проточної щитофлуометрії, ввів у дослідження гібридомну техніку одержання моноклональних антитіл.

Наукова діяльність С. В. Комісаренка має велике і науково-практичне значення. У 1979 р. за імунохімічне дослідження білків молока вченому присуджено Державну премію УРСР. Під його безпосереднім керівництвом було проведено унікальне дослідження стану імунітету у людей, які працювали після аварії на Чорнобильській АЕС. За допомогою найсучасніших методів наприкінці 1986 та у 1987 р. дослідники вперше у світі з'ясували і довели (всупереч тогочасній офіційній позиції), що низькі дози радіації істотно пригнічують систему «природного імунітету», який відповідає за протипухлинний і противірусний захист в організмі людини. Саме Сергій Васильович ввів

в обіг термін «Чорнобильський СНІД». Під його керівництвом останнім часом розроблено методи імунодіагностики порушень системи гемостазу з використанням моноклональних та одноланцюгових антитіл, проводиться пошук речовин, що впливають на полімеризацію фібрину та на фібриноліз, а також сучасних матеріалів із суттєвою кровоспинною дією та антитромботичними властивостями тощо.

С. Комісаренко є автором понад 500 наукових праць (монографій і статей), понад 60 національних і міжнародних патентів і винаходів, а також численних статей з політики і культури України, головним редактором видання українською мовою найбільш відомого в світі підручника з біохімії «Основи Біохімії» за Ленінджером. Він є головним редактором наукових часописів “*Ukrainian Biochemical Journal*” та “*Biotechnologia Acta*”, членом редколегій міжнародного журналу «Європа» (Польща) та журналу з імунофармакології (Італія), представником України у Раді Міжнародного союзу біохіміків і молекулярних біологів (IUBMB), Федерації європейських біохімічних товариств (FEBS) та міжнародного товариства імунофармакологів (США) тощо.

Детальніше на сайті: <http://komisarenko.kiev.ua/>

Наукове видання

**ПІД ЗНАКОМ НОБЕЛЯ:
ЛІДЕРИ НАУКОВОГО ПРОГРЕСУ**

або

**РОЗДУМИ ВЧЕНОГО – БІОХІМІКА Й ІМУНОЛОГА
ПРО РОЗВИТОК І ЗНАЧЕННЯ НАУК ПРО ЖИТТЯ**

Головний редактор
АКАД. НАН УКРАЇНИ С.В. КОМІСАРЕНКО

Комп'ютерна верстка *О. М. Москаленко*

Підписано до друку 22.09.2020. Формат 70 x 100 1/16.
Папір офсетний 80 г/м². Гарн. Тип Newton. Друк офсетний.
Облік.-видавн. арк. 14,575. Наклад 1000 прим. Замовлення 2209/20.

Під знаком Нобеля: лідери наукового прогресу або роздуми вченого – біохіміка й імунолога про розвиток і значення наук про життя / Голов. ред. С. В. Комісаренко. – К.: ФОП Мишалов Д. В., 2020, 240 с.

ISBN 978-966-2214-87-1

Монографія (книга) певною мірою є унікальною. Це зібрання статей, присвячених огляду найрезонансніших робіт Нобелівських лауреатів в галузі хімії, фізіології або медицини як в ретроспективному плані, так і в сучасному аспекті, тих робіт, які певною мірою зробили революційний прорив у становленні і розвитку нових напрямів медико-біологічних наук – біохімії, генетики, молекулярної біології та молекулярної імунології тощо. Одну із статей присвячено людині, якій світ завдячує заснування і втілення в життя цієї нагороди – Альфреду Нобелю.

Книгу орієнтовано на широке коло читачів – фахівців, які працюють в експериментальних і прикладних напрямках медико-біологічних наук, а також тих, хто цікавиться шляхами поступального розвитку науки взагалі.