

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.12 + 577.23

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.108>

ВНЕСОК ЛАУРЕАТИВ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ В РОЗВИТОК ДИНАМІЧНОЇ БІОХІМІЇ ТА БІОЕНЕРГЕТИКИ. Е. БУХНЕР, А. КОССЕЛЬ, Р. ВІЛЬШТЕТТЕР, О. МЕЙЄРГОФ, А. ХІЛЛ, О. ВАРБУРГ, А. СЕНТ-ДЬЄРДІ

В. М. ДАНИЛОВА, Р. П. ВІНОГРАДОВА, С. В. КОМІСАРЕНКО

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Отримано: 29 листопада 2018; Затверджено: 13 грудня 2018

Дякуючи геніальним відкриттям нобелівських лауреатів першої половини ХХ ст. – Е. Бухнера, А. Косселя, Р. Вільштеттера, О. Мейєргофа, А. Хілла, О. Варбурга, А. Сент-Дьєрді, сьогодні ми маємо уявлення про механізм перетворення і окислення органічних речовин в живих організмах. В статті представлено аналіз творчої діяльності цих геніїв експерименту і людської думки, які через розшифрування основних шляхів перетворення вуглеводів і енергії в живих організмах заклали основи динамічної біохімії та біоенергетики (одного з розділів біохімічної науки).

Ключові слова: Е. Бухнер, А. Коссель, Р. Вільштеттер, О. Мейєргоф, А. Хілл, О. Варбург, А. Сент-Дьєрді, зимаза, ензими, динамічна біохімія, біоенергетика.

Наприкінці ХІХ ст. дослідники вже зрозуміли, що між початковими і кінцевими продуктами перетворень складних органічних сполук мають утворюватись проміжні компоненти. Так, *протеїни, вуглеводи і жири* не відразу утворюють *двоокис вуглецю і воду*; в процесі їх перетворення перебігають реакції, тобто відбувається процес окислення органічних речовин, внаслідок якого вивільнюється енергія, необхідна для життєдіяльності живих організмів.

На сьогодні механізм перетворення і окислення органічних речовин в живих організмах досліджено достатньо досконало. У загальних рисах можна підсумувати, що цей процес відбувається завдяки ензиматичному перенесенню водню, вірніше електронів і протонів, від молекул, які окислюються, до молекул, які відновлюються. Внаслідок перенесення водню від однієї органічної речовини до іншої вивільнюється потенційна енергія речовин,

що окислюються. Перетворення органічних речовин у живих організмах відбувається без підвищення температури і за фізіологічних умов завдяки участі в реакціях біологічних каталізаторів – *ензимів*.

Але це не було відомо наприкінці ХІХ – на початку ХХ ст. І найперше що необхідно було з'ясувати – це питання: що таке *ензими* і яким чином відбувається *ферментація*, тобто розщеплення вуглеводів у клітинах. Основним об'єктом досліджень на той час були дріжджі.

З'ясування цього надважливого питання розпочалося з досліджень професора Берлінського університету Едуарда Бухнера, який одержав за них Нобелівську премію з хімії у 1907 р. Фактично премію було присуджено за біохімічні роботи в галузі ензимології, а саме: *«за проведену ним науково-дослідну роботу з біологічної хімії та відкриття позаклітинної ферментації (for his biochemical researches and his discovery of cell-free fermentation)»*.

Дослідження Е. Бухнера поклали край протилежним поглядам на процеси бродіння і стали сенсацією в науковому і філософському світі.

Едуард Бухнер

Бухнер Едуард (нім. *Eduard Buchner*) (20.05.1860–13.08.1917 рр.) – німецький хімік – народився в Мюнхені в сім'ї професора судової медицини і гінекології Мюнхенського університету Ернста Бухнера і Фредеріки (Мартін), яка була донькою службовця Королівського казначейства. Після смерті батька в 1872 р. освітою Едуарда опікувався його старший брат Ганс (Ханс). Закінчивши гімназію у 1877 р., Едуард вступив до Мюнхенського технічного університету, де вивчав хімію. Але через фінансові труднощі він покинув університет і впродовж чотирьох років працював на консервних заводах Мюнхена і Момбаха (нім. *Mombach*). Саме в цей час Е. Бухнер познайомився з технологією спиртового бродіння, з'ясування механізму якого стало його захопленням і основною роботою протягом всього життя.

За фінансової допомоги брата Едуард у 1884 р. відновив навчання, на яке отримав трирічну стипендію. Він вивчав хімію в Адольфа фон Байера (Нобелівський лауреат з хімії, 1905 р.) в Мюнхенському університеті, а також ботаніку в Карла фон Негелі в Інституті ботаніки, де працював і його брат – Ганс Бухнер, який в подальшому став відомим спеціалістом з гігієни і бактеріології. Саме під керівництвом брата Едуард і розпочав свої дослідження *спиртового бродіння*. У 1885 р. він опублікував свою першу статтю про вплив кисню на процес бродіння, в якій спростував існуюче на той час уявлення про те, що бродіння не може відбуватися в присутності кисню, яке підтримував Луї Пастер,

У 1888 р. Е. Бухнер одержав докторський ступінь і через два роки став асистентом А. Байера, а в 1891 р. його було призначено приват-доцентом (позаштатним викладачем) Мюнхенського університету. На особисті пожертви, які надав А. Байер, Е. Бухнер створив невеличку лабораторію, де продовжив дослідження хімії бродіння.

У 1893 р. Е. Бухнер очолив секцію аналітичної хімії в Кільському університеті, а в 1895 р. став професором цього університету. У 1898 р. його було обрано професором загальної хімії Вищої сільськогосподарської школи в



Едуард Бухнер
(1860–1917)

Берліні та призначено директором Інституту промислового використання процесів бродіння, в якому він пропрацював 11 років.

На той час, коли Е. Бухнер почав пошук активних речовин, завдяки яким відбувається бродіння, існувало дві протилежні теорії бродіння. Одна теорія була *віталістична*. Її дотримувався Луї Пастер, який вважав, що в живих клітинах (дріжджах) існує «життєва субстанція», що «несе відповідальність» за процес бродіння. Віталісти стверджували, що без клітин дріжджів бродіння відбуватися не може. Проти цієї теорії виступали, головним чином, хіміки, які підтримували *механістичну* (хімічну) теорію. Згідно з цією теорією дріжджі постійно руйнуються до рідинного стану, створюють хімічну напругу, яка сприяє розщепленню молекули цукру (сахарози). Але нікому не вдалося виділити із дріжджів речовину, яка б спричинювала бродіння поза клітини.

За підтримки брата Едуард Бухнер вирішив знайти активну речовину всередині клітин дріжджів. В цей час він працював в Тюбінгенському університеті на посаді екстраординарного професора (від 1893 р.). Використавши метод, запропонований асистентом свого брата Мартіном Ганом, Едуард подрібнював у ступці дріжджі разом з піском і землею (кізельгур) за кімнатної температури, не

використовуючи ані високої температури, ані розчинників, як це робили його попередники. Віджата під тиском крізь марлю рідина, в якій, як вважали брати, не було живих клітин, залишалась здатною підтримувати бродіння цукру. У зв'язку з цим Е. Бухнер висунув гіпотезу, що активною речовиною в цій рідині (сік або гомогенат із дріжджів) є *ензим*, який було названо зимазою. Це було відкриття, яке свідчило про те, що *бродіння відбувається завдяки хімічній активності ензиму*, як у самій клітині, так і поза дріжджової клітини, але не завдяки так званій «життєвій силі» [1-5].

Опублікована у 1897 р. робота Е. Бухнера «Про спиртове бродіння без участі дріжджових клітин» [6] викликала суперечку серед його колеґ – вчених, як у наукових, так і у філософських колах; і в наступні роки він доклав багато зусиль і часу для підтвердження своєї теорії. Його подальші дослідження підтвердили можливість бродіння різних цукрів за допомогою «продукту перетворення білкових тіл протоплазми – хімічною речовиною, яка не обмінювалась» і яка, як вже зазначалося вище, була названа «зимазою».

Пізніше Е. Бухнер (разом з Я. Мейзенхеймером) одержав сік з інших мікроорганізмів, які спричинювали молочнокисле і оцтовокисле бродіння («молочнокисла бактеріальна зимаза» і «спирт окислювальна зимаза» відповідно). У 1902 р. Е. Бухнер опублікував ще одну велику статтю, в якій детально обґрунтував і захистив результати своєї роботи.

У 1904 р. Е. Бухнера одноголосно обрали головою німецького хімічного товариства, а також членом-кореспондентом Академії наук Болоньї. Його запрошували читати лекції до Парижа і Відня. У 1905 р. його було нагороджено золотою медаллю Ю. Лібіха.

У 1907 р. Едуарду Бухнеру було присуджено Нобелівську премію з хімії. Через смерть короля Швеції Оскара II церемонію нагородження було відкладено, але в письмовому поданні від імені Шведської королівської академії наук К. А. Х. Мернер узагальнив різні погляди на процес бродіння, яким поклали край дослідження Е. Бухнера. К. А. Х. Мернер писав: «Поки бродіння розглядалось як виявлення життя, мало було надії на можливість більш глибоке зазирнути в проблему перебігу цього процесу». Тому «... сталася сенсація, коли Е. Бухнеру вда-

лося показати, що спиртове бродіння може бути спричинене соком, який виділено із дріжджових клітин і який не має живих клітин... Недосяжні до цього часу галузі тепер стали об'єктом хімічних досліджень, а перед хімічною наукою відкрились нові, до того невідомі, перспективи».

У нобелівській лекції Е. Бухнер зазначив, що «ми все більше впевнюємося в тому, що клітини рослин і тварин є хімічними фабриками, де в різних цехах виготовляються різні продукти. Ензими в них виконують роль контролерів. Наші знання про ці самі важливі частини живих речовин постійно накопичуються, і, хоч нам, можливо, ще далеко до мети, ми крок за кроком наближаємося до неї». Нобелівську премію за відкриття позаклітинної ферментації мали отримати обидва брати – Ганс і Едуард Бухнери, але Ганс на той час помер (у 1902 році).

Через два роки після отримання Нобелівської премії Е. Бухнер перейшов працювати до університету в м. Бреслау (зараз Вроцлав, Польща), де був завідувачем кафедри фізіологічної хімії, а з 1911 р. працював у Вюрцбурзькому університеті.

Від початку Першої світової війни 54-річний капітан Е. Бухнер добровільно пішов на військову службу (1914 р.) і був нагороджений Залізним хрестом. У 1917 р. Е. Бухнер працював майором медичної служби в польовому шпиталі в Румунії, коли його було смертельно поранено шрапнеллю. Він помер 13 серпня і похований в Фокшанах на братському кладовищі.

В пам'яті друзів і співробітників Е. Бухнер залишився людиною з виключною пам'яттю, живою уявою, мужністю, щирістю.

В історію науки Едуард Бухнер увійшов як дослідник, який, за словами голови Нобелівського комітету з хімії Г. Седербаума, «провів демаркаційну лінію між двома різними епохами, вказавши напрям до розвитку нової фази в історії хімії бродіння» [1-5].

Говорячи про позаклітинне бродіння, слід згадати, що насправді воно було відкрито значно раніше за Е. Бухнера. І зробила це **Марія Михайлівна Манассеїна** (1843–1903 рр.) – одна з перших жінок в Росії, яка мала вищу освіту. Вона спочатку отримала звання жінки – лікаря, а пізніше – ступінь доктора медицини.

Від жовтня 1870 р. до квітня 1871 р. М. М. Манассеїна проходила стажування в Політехнічному Інституті у Відні в Юліуса

Візнера, де досліджувала процес спиртового бродіння. Саме тоді вона й зробила це визначне відкриття, показавши, що бродіння відбувається за дії особливих речовин (так званих «неорганізованих ферментів» за термінологією того часу), які можна виділити із клітин дріжджів. Ці результати свідчили на користь «хімічної» теорії бродіння, яку підтримували такі видатні вчені, як Клод Бернар, Юстус Лібіх, Марсель Бертло і яка була альтернативною до «віталістичної» теорії Луї Пастера [7, 8].

Результати своїх досліджень з алкогольного бродіння М. М. Манассеїна опублікувала в 1871 р. російською мовою [9], а в 1872 р. – німецькою [10], і ці роботи мали принципове значення для подальшого розвитку *ензимології*. Розпочала М. М. Манассеїна свою роботу із сумніву щодо того, що «віталістична» точка зору Л. Пастера на спиртове бродіння є вірною. Вона проводила досліди дуже ретельно і відкинула всі заперечення стосовно наявності в розчині мікроорганізмів: перевіряла наявність в середовищі алкоголю хімічними реакціями, вбивала дріжджі дією високої температури (від 70° до 300°), і насамкінець, вирішила провести досліди з розтертими дріжджами. Розтирання в скляній ступці «міцним чоловіком» повітряно-сухих дріжджів з подрібненим гірським кришталем протягом 6 або 15 год призводило до повного руйнування дріжджових клітин. В дослідах з такими розтертими дріжджами бродіння починалось швидко, енергійно і протягом 14 діб спостерігалось виділення газу і алкоголю. Із цих дослідів М. М. Манассеїна зробила обґрунтований висновок: «*Живые дрожжевые клетки не являются необходимыми для спиртового брожения. Более чем вероятно, что специфические ферменты алкогольного брожения образуются в дрожжевых клетках также, как эмульсин в сладком миндале*» [8].

І тільки 26 років потому, в 1897 р. Е. Бухнер, не посилаючись на роботи М. Манассеїної, надрукував попереднє повідомлення, яке закінчувалось твердженням, що «*розділити бродильну дію від живих дріжджових клітин до цього часу нікому не вдавалось*», і повідомив, що він вперше це зробив пресуванням суміші дріжджів з кварцевим піском та інфузорною землею (кізельгуром). Отриманий таким чином дріжджовий сік після додавання цукру спричинював його збродування [6].

Ознайомившись з роботою Е. Бухнера, М. М. Манассеїна у 1898 р. вступила у боротьбу за свій пріоритет у вирішенні питання про можливість безклітинного бродіння. В журналі «*Le Physiologiste russe*», який видавався в Москві, вона надрукувала полемічну статтю, присвячену цьому питанню. В цій роботі вона стверджувала, що нічого принципово нового Е. Бухнером, порівняно з її роботою, не представлено, а що стосується методів експерименту, то в гомогенаті у Е. Бухнера могли бути непошкоджені дріжджові клітини навіть після пресу. В цій полемічній статті М. М. Манассеїна виявила велику ерудицію з питання про алкогольне бродіння і дослідження ензимів. Але на той час вона вже працювала в іншій галузі фізіології – *сомнології* (науки про сон). Померла М. Манассеїна у 1903 р. в Санкт-Петербурзі.

А Нобелівську премію за *відкриття позаклітинної (хімічної) природи бродіння* отримав Е. Бухнер через чотири роки після її смерті в 1907 р. Ось тут, можливо, й спрацював такий фактор як «доля», а може й «людський фактор». Але так чи інакше, відкриття позаклітинної роботи ензимів було епохальним відкриттям не тільки для біохімії, але й для всієї біології. Воно відкрило шлях до розвитку *ензимології* як науки, а також для низки прикладних наук, зокрема таких як біотехнологія).

Продовжуючи «подорож» роботами нобеліантів, ми звернули увагу на те, що *біохімічна термінологія* вперше з'явилась в нобелівській нагороді з фізіології та медицини в 1910 р. і отримав цю нагороду німецький фізіолог і біохімік **Альбрехт Коссель** «за внесок у вивчення хімії клітини завдяки дослідженням протеїнів, включаючи нуклеїнові речовини».

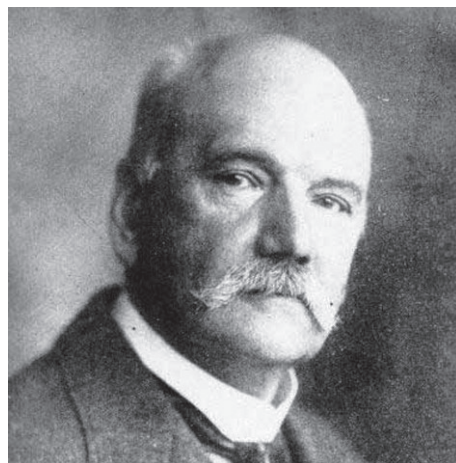
Альбрехт Коссель

Коссель Людвіг Карл Мартін Леонгард Альбрехт (нім. *Albrecht Kossel*) (16.09.1853–05.07.1927 рр.) народився в Ростоці в сім'ї торговця Альбрехта Косселя і Клари Йєппе і був єдиним сином. В дитинстві Альбрехт навчався в гімназії в Ростоці, де виявив значний інтерес до хімії та ботаніки. Виконуючи побажання батька, в 1872 р. він вступив до щойно створеного Імперського університету в Страсбурзі, де навчався під керівництвом спеціаліста в галузі фізіологічної хімії *Фелікса Хоппе-Зейлера* (Хоппе-Сейлера, Hoppe-Seyler). Він відвідував

лекції міколога *Антон де Барі*, а також *Августа Кундта* і *Адольфа Байєра*. А. Коссель завершив своє навчання в Університеті Ростока, отримавши у 1877 р. докторський ступінь з медицини. Потім він повернувся до Страсбурга, де почав працювати асистентом *Хоппе-Зейлера* в Інституті фізичної хімії. Їхні спільні дослідження спочатку були присвячені перетворенню протеїнів під дією пепсину. Пізніше А. Коссель почав вивчати хімічні компоненти *нуклеїну* (*нуклеїнових кислот*) – речовини, багаті фосфором, що була виявлена в 1869 р. *Фрідрихом Мішером* (учнем Хоппе-Зейлера) в ядрах клітин, які містились у гної. Через 10 років А. Коссель виділив нуклеїн із крохмалю. В період від 1885 до 1901 р. А. Коссель із співробітниками встановив, що нуклеїнові кислоти мають у своєму складі піримідинові азотовмісні основи – *тимін*, *цитозин* і *урацил*. А раніше, в 1897 р. *Е. Фішер* виділив пуринові основи – *аденін* і *гуанін*, про що йшлося в нашій попередній статті [11]. Тобто, на кінець XIX ст. була відкрита більша частина основних компонентів нуклеїнових кислот, зокрема азотисті основи, але не були досліджені їхні вуглеводні компоненти, хоча вже на той час А. Коссель припускав, що вуглеводні структури в нуклеїнових кислотах є *сумішшю гексоз і пентоз*. Досліджуючи фізіологічні властивості нуклеїну, А. Коссель дійшов висновку, що ця речовина відіграє певну роль в процесі росту тканин, але не є джерелом енергії для м'язових клітин. Цей висновок підтвердився тоді, коли А. Коссель виявив велику кількість нуклеїну (нуклеїнових кислот) в ембріональних тканинах тварин.

У 1883 р. А. Коссель був призначений директором Відділу хімії, а через чотири роки – асистентом-професором Берлінського фізіологічного інституту. Але викладацька праця залишала мало часу для наукової роботи, тому у 1895 р. він переїхав до Марбурга, де став професором фізіології і директором Інституту фізіології у Марбурзькому університеті, і у А. Косселя з'явилося більше часу займатися дослідницькою роботою. Вчені з багатьох країн світу приїжджали до нього вчитися і працювати.

Досліджуючи інші компоненти нуклеїну, А. Коссель виділив з ядер еритроцитів гусака протеїноподібну речовину – *гістон*, яка за своїми властивостями була подібна до *протаміну*, знайденому *Ф. Мішером* в сперматозоїдах різних



Альбрехт Коссель
(1853–1927)

риб. А. Коссель довів належність *протамінів* і *гістонів* до класу *простих протеїнів*. В протамінах з ядер сперматозоїдів він виявив амінокислоту *гістидин*, а потім розробив метод кількісного визначення «гексонових основ», а саме лужних амінокислот – *аргініну*, *лізину*, *гістидину*. Разом зі своїм видатним англійським учнем Г. Д. Дакінім він досліджував *аргіназу*. Трохи пізніше він виявив в ікрі риб родини оселедцевих агматин (4-aminobutyl)guanidine) і розробив метод його одержання.

У 1901 р. А. Коссель став директором *Гейдельберзького фізіологічного інституту* і залишався на цій посаді до виходу на пенсію (1924 р.). В подальшому він працював в *Інституті хімії протеїну*, а також в новоствореній *Гейдельберзькій медичній клініці* під керівництвом *Людвіга Креля*.

В 1910 р. Альбрехту Косселю було присуджено Нобелівську премію з фізіології і/або медицини, як вже раніше було зазначено, за «*внесок у вивчення хімії клітини через дослідження протеїнів, включаючи нуклеїнові речовини (in recognition of the contributions to our knowledge of cell chemistry made through his work on proteins, including the nucleic substances)*». Інакше кажучи, він отримав премію за свої дослідження в галузі клітинної біології, хімічного складу клітинного ядра і за роботу з виділення і дослідження нуклеїнових кислот. На той час роль нуклеїнових кислот у кодуванні і передаванні генетичної інформації ще не була відома, і тому А. Коссель не міг передбачити, яке величезне значення будуть мати його роботи саме для розвитку

генетики і молекулярної біології. Хоча ще в 1893 р. він повідомив, що хромосоми складаються з нуклеїнових кислот і різної кількості протеїну (*гістону*), але дослідженням природи спадковості він не займався. Однак ще у 1912 р. А. Коссель прочитав лекцію про *протеїни*, в якій вказав на різноманітність *поліпептидів*, і припустив, що хімічною основою передавання спадкової інформації може бути будова протеїну.

Також вагомим внеском у розвиток біохімічної науки було і те, що А. Коссель вперше розробив *концепцію про будівельні елементи клітини*. Він зазначав, що деякі речовини – *амінокислоти, стерини, пурини і піримідини*, які знаходяться в усіх клітинах тварин і рослин, є основними *будівельними блоками*, що беруть участь у різних фізіологічних процесах.

Роботи А. Косселя наблизили ідею, що живі клітини в організмі ведуть певною мірою незалежне життя і є тим самим місцем, де відбуваються життєво важливі процеси. Його дослідження значно розширили уявлення про клітини і це було його здобутком, який належною мірою оцінив Нобелівський комітет.

А. Коссель є також автором однієї з теорій будови протеїнів з амінокислотних залишків. В інтерв'ю для газети «New York Times» А. Коссель сказав: *«Життєві процеси як драма, і я досліджую акторів, а не сюжет. Акторів багато, їхні характери є основою всієї вистави. Я намагаюсь зрозуміти їхні навички й особливості»* [12-15].

А. Коссель, крім Нобелівської премії, мав багато й інших нагород, у тому числі почесні ступені університетів Кембриджа, Дубліна, Единбурга, Гента, Грейфсвальда, Сент-Ендрюса. Він був членом багатьох наукових товариств, таких як Шведська королівська академія наук і Королівське наукове товариство Упсали та ін. Після смерті Хоппе-Зейлера – засновника Журналу фізіологічної хімії («*Zeitschrift für Physiologische Chemie*») – його редактором впродовж 30 років був А. Коссель.

Пішов з життя А. Коссель 5 липня 1927 р. у віці 73-х років від зупинки серця.

Інститут нейрорегенерації ім. Альбрехта Косселя в Ростоцькому університеті названо на його честь.

Альбрехт Коссель – один із дійсно великих вчених в галузі біохімії, генетики і молекулярної біології. Виділення та дослідження ним

нуклеїнових кислот і азотистих основ разом з Е. Фішером привело в подальшому до відкриття подвійної спіралі ДНК Джеймсом Уотсоном (James D. Watson) і Френсісом Кріком (Francis Crick) у 1953 році, тобто до наступних епохальних відкриттів структури та з'ясування ролі нуклеїнових кислот в такому важливому процесі як спадковість.

Наступним нобеліантом, який зробив значний внесок у розвиток біохімічної науки, був німецький хімік **Ріхард Вільштеттер**. У 1915 р. йому було присуджено Нобелівську премію з хімії *«за дослідження рослинних пігментів, особливо хлорофілу (for his researches on plant pigments, especially chlorophyll)»*. Але в біохімічних колах він був відомий як спеціаліст *із хімії протеїнів і ензимів*.

Ріхард Вільштеттер

Вільштеттер Ріхард Мартін (нім. *Richard Martin Willstätter*) (13.08.1872–03.08.1942 рр.) народився в Карлсруе в єврейській сім'ї торговця тканинами Макса і Софії (Ульман) Вільштеттер. У 1890 р. після закінчення реальної гімназії Ріхард вступив до Мюнхенського технічного університету, щоб вивчати хімію. Але там рівень викладання цієї науки його не влаштував і він перейшов до Мюнхенського університету в лабораторію відомого хіміка *Адольфа фон Байєра* (Нобелівська премія з хімії, 1905 р.). У



*Ріхард Вільштеттер
(1872–1942)*

1894 р. Р. Вільштеттер отримав докторський ступінь з хімії, за два роки став приват-доцентом, а ще за шість років (1902 р.) він обійняв посаду екстраординарного професора (ад'юнкт-професора) в лабораторії А. Байєра. У 1905 році Вільштеттер стає професором хімії *Федерального технологічного інституту міста Цюріха*.

Саме в Цюріху Р. Вільштеттер розпочав досліджувати хлорофіл – речовину зеленого кольору, яка присутня в усіх зелених рослинах і яка відіграє важливу роль у процесі *фотосинтезу*. На той час структура хлорофілу не була відома, хоча цим питанням дослідники цікавились ще з 1837 року, починаючи з *Я. Берцеліуса*. У 1906 році М. С. Цвет методом адсорбційної хроматографії розділив хлорофіли на дві форми – *α- і β-хлорофіли*. На той час вважалось, що в кожній рослині існує багато різних хлорофілів і що царство рослин є джерелом їх нескінченної кількості. Методично досконалі роботи Р. Вільштеттера (разом з його учнем Артуром Штолем), зробили значний внесок у дослідження структури хлорофілів. Так, із листків кропиви, що є дешевою сировиною для одержання хлорофілу, дослідники виділили його в кристалічній формі і показали, що основою його структури є *тетрапірол*, тобто чотири пірольних кільця, які зв'язані в центрі атомом магнію. Вони також показали дві майже подібні форми хлорофілу – *α і β*. Продовжуючи роботу з цього напрямку і проаналізувавши понад 200 видів рослин, Р. Вільштеттер встановив універсальність *хлорофілів α і β* і, таким чином, продемонстрував, що у всьому рослинному світі структура хлорофілу є однаковою, а звідси й те, що в рослинах в процесі фотосинтезу відбуваються однакові хімічні реакції.

У 1912 р. Р. Вільштеттер на пропозицію *Ганса Фішера* перейшов до новоствореного Інституту кайзера Вільгельма в Берліні, де продовжив дослідження також барвників, але вже *антоціанів*. Він встановив, що більша частина квіток рослин має своє забарвлення завдяки наявності усього трьох *антоціанів*, які різняться між собою тільки кількістю гідроксильних груп на одному з кілець їх молекули, тобто колір квіток залежить від суміші кількох *антоціанів*, а також *каротиноїдів* (для надання їм жовтого кольору). Але ці дослідження було перервано розпочатою першою світовою війною (1914 р.).

Нобелівську премію з хімії Ріхарду Вільштеттеру було присуджено у 1915 р.,

але оскільки під час війни церемонії нагородження не відбувались, він одержав премію тільки в 1920 р. В своїй Нобелівській промові Р. Вільштеттер сказав: «*Мета моєї роботи полягала в тому, щоб встановити структурні характеристики найширше розповсюджених пігментів рослин, особливо хлорофілу, і знайти певні критерії їх хімічної функції*». Робота Р. Вільштеттера над хлорофілом і антоціанами показала, що в основі всього розмаїття рослинних пігментів лежить лише декілька хімічних сполук і що біохімічні основи фотосинтезу мають бути універсальними. Саме це і має стати об'єктом наукового аналізу.

Після смерті А. Байєра у 1916 р. Р. Вільштеттер став професором Мюнхенського університету. Там, «*аби прорватись у невідоме*», він обрав новий напрям досліджень і взявся за дослідження *ензимів*, про які ні він, ні його колеги майже нічого не знали. В цей період творчої діяльності ним було розроблено методи адсорбції і елюції ензимів, які широко використовуються ензимологами до цього часу. Він виділив, очистив і сконцентрував *амілазу, сахаразу, пероксидазу, ліпазу* та деякі інші ензими. Ще в 1922 р. він вперше висловив припущення про наявність в них каталітично активної групи і колоїдного носія.

Із приходом до влади нацистів у 1933 р. життя Р. Вільштеттера і його сім'ї ускладнилось. Йому не дозволили приходити до університету, проте його співробітники продовжували досліджувати ензими. Так, його учениця доктор М. Родевальд досліджувала процеси засвоєння цукрів і утворення глікогену в організмі. Р. Вільштеттер слідував за її роботою і, телефонуючи, консультував.

Аби не бути знищеним в концентраційному таборі Дахау, він у 1939 р. емігрував до Швейцарії. Учень Р. Вільштеттера А. Штоль дав йому можливість поселитись на виллі «Ермітаж», де він і помер 3 серпня 1942 р. від хвороби серця. Як писав англійський хімік Р. Робінсон «*Р. Вільштеттер був великим експериментатором і великим винахідником експерименту. Але його найвищий дар дослідника полягав у вмінні організувати роботу*».

Підсумовуючи творчий шлях Ріхарда Вільштеттера, слід зазначити, що він передусім з'ясував дуже складну структуру хлорофілу і антоціанів, що й було високо оцінено науко-

вою спільнотою – присудженням Нобелівської премії. Але не менш важливими для біохімії є його роботи з виділення і дослідження ензимів. На жаль, за умов нацизму в Німеччині, де вечний не зміг повністю реалізувати свої наукові ідеї, цей напрям досліджень не знайшов розвитку в його роботах.

Р. Вільштеттера було також нагороджено медаллю Деві Лондонського королівського товариства (1932 р.) і медаллю Уілларда Гіббса Американського хімічного товариства (1933 р.); він удостоєний почесних ступенів Оксфордського, Манчестерського і Паризького університетів; був іноземним членом Лондонського королівського товариства і почесним членом Британського хімічного товариства [16-19].

Із 1915 до 1918 р. і у 1921 р. Нобелівські премії з фізіології та/або медицини не присуджувались. У 1922 р. нею було удостоєно двох науковців – німецько-американського біохіміка **Отто Мейєргофа** і англійського фізіолога **Арчибалда Хілла**. Премію їм було вручено в 1923 р.: Отто Мейєргоф був нагороджений «за відкриття тісного зв'язку між процесом поглинання кисню і метаболізмом молочної кислоти в м'язах (*for his discovery of the fixed relationship between the consumption of oxygen and the metabolism of lactic acid in the muscle*)», а Арчибалд Хілл – «за відкриття стосовно теплоутворення в м'язах (*for his discovery relating to the production of heat in the muscle*)». Обидва вчених фактично вперше розпочали дослідження обміну речовин в м'язах, відкривши новий напрям в біохімії – динамічну біохімію, найважливішим завданням якої є дослідження хімічних перетворень органічних речовин в живих організмах. Одже, динамічна біохімія ставить своїм завданням дослідити хімічні закономірності, які лежать в основі процесів обміну речовин між живим організмом і довкіллям. Розробка проблеми проміжного обміну речовин, започаткована О. Мейєргофом і якоюсь мірою А. Хіллом, завершилась досягненнями, які відкрили новий, небачений до цього часу світ хімічних реакцій в живих організмах.

Отто Мейєргоф

Мейєргоф Отто Фріц (нім. *Otto Fritz Meyerhof*) (12.04.1884–06.10.1951 рр.) народився в Ганновері в єврейській родині Фелікса і Беттіни (Мей) Мейєргоф. Більшу частину дитинства він провів у Берліні, де пізніше навчався медичній



Отто Мейєргоф
(1884–1951)

спеціальності. За німецькою традицією вчитися як мінімум в двох університетах він продовжував навчання в Страсбурзі і Гейдельберзі. У 1909 р. Мейєргоф закінчив навчання з дипломною роботою під назвою «Внесок у психологічну теорію розумових захворювань». Працюючи протягом трьох років асистентом у відділенні внутрішніх хвороб, О. Мейєргоф зустрів **Отто Варбурга**, під впливом якого залишив заняття з психології та психіатрії і перейшов на експериментальні біохімічні дослідження.

У 1912–1924 рр. О. Мейєргоф працював у фізіологічному відділенні Кільського університету. Саме там він вперше використав концепції термодинаміки для аналізу клітинних реакцій і запропонував теорію з біоенергетики клітинних процесів (1913 р). На той час метаболізм вуглеводів ще не було з'ясовано. Проте було відомо, що вуглеводи відкладаються в печінці та м'язових клітинах у вигляді глікогену, а також те, що процес біохімічного розщеплення глікогену і глюкози відбувається двома шляхами – аеробним і анаеробним. Аеробне перетворення вуглеводів завершується утворенням двоокису вуглецю і води, анаеробне – утворенням молочної кислоти (лактату). Запропонована О. Мейєргофом методика експерименту включала визначення і зіставлення кореляцій між клітинним поглинанням кисню (диханням), клітинною теплопродукцією (термодинамікою), біохімічними процесами в

клітинах та механічною роботою, яку виконують спеціалізовані м'язові клітини. У 1917 р. він показав, що *ензимні системи вуглеводів у дріжджів і тваринних клітинах подібні*, підтвердивши тим самим концепцію біохімічної єдності живого світу.

Продовжуючи свої дослідження в наступні роки, О. Мейєргоф вимірював кількість поглинутого кисню і утворення молочної кислоти (лактату) як за наявності, так і за відсутності кисню у разі скорочення м'язів жаби. Ці дослідження показали, що з молочної кислоти, утвореної під час анаеробного перетворення глюкози, за наявності кисню лише 1/5 частина від її кількості повністю окислюється до двоокису вуглецю і води. Виходячи з цього, О. Мейєргоф дійшов висновку, що клітинна енергія, яка утворюється завдяки окислювальним процесам (окислення лактату), використовується клітиною для синтезу молекул глюкози і глікогену із залишків лактату, який утворився в клітині. Він встановив, що *джерелом утворення лактату в м'язах є глікоген*.

Саме за ці дослідження Отто Мейєргофа було відзначено Нобелівською премією з фізіології та медицини в 1922 р., яку було вручено в 1923 р. і яку він розділив з Арчибалдом Хіллом. У своїй нобелівській промові О. Мейєргоф сказав: *«Справжнє життя вченого складається не з нагород, які є лише кінцевим, а вірніше, другорядним її продуктом. Вона полягає в революційній думці, нових теоріях, фундаментальних відкриттях, які народжуються в призначеному для цієї мети розумі, як і витвір мистецтва, внаслідок творчого акту»*. Він також високо оцінив роботи А. Хілла, які, *«сяючи, як маяк крізь морську імлу, допомогли не зійти з курсу і уникнути можливості сісти на мілину»*.

Від 1924 до 1929 р. О. Мейєргоф працював професором Біологічного інституту кайзера Вільгельма в Берліні. Він виховав цілу плеяду відомих біохіміків, серед яких *Ганс Кребс, Фріц Ліпман і Северо Очоа* – майбутні нобеліанти. У 1929 р. один з його співробітників – *Карл Ломан* відкрив аденозинтрифосфат (АТР) одночасно з американськими біохіміками *Сайрусом Фіске і Йеллапрагадою Суббарао*. О. Мейєргоф і К. Ломан з'ясували роль АТР в м'язовому скороченні, а в 1941 р. Ф. Ліпман встановив роль цієї сполуки в перенесенні енергії.

У 1929–1938 рр. О. Мейєргоф був директором нового Інституту медичних досліджень

кайзера Вільгельма в Гейдельберзі, де в 1932 р. він з колегами екстрагували ензими основних біохімічних реакцій, які відбуваються в процесі анаеробного перетворення глюкози до молочної кислоти. Цей основний анаеробний клітинний шлях вуглеводного метаболізму називають також *шляхом Ембдена–Мейєргофа*. Справа в тому, що в 1921–1927 рр. Густав Ембден виявив, що під час розщеплення глікогену в соці м'язів зникає *неорганічний фосфат* і утворюються органічні *гексозофосфорні кислоти*. В 1932 р. він показав, що за розщеплення вуглеводів у м'язах утворюються *гліцеринфосфорні кислоти*. Виявлення цих продуктів дало можливість Г. Ембдену запропонувати схему анаеробного розщеплення вуглеводів, яка була значно розширена і доповнена дослідженнями О. Мейєргофа зі співробітниками, а пізніше ще Я. Парнасом, який вперше виявив зв'язок між окремими ланками обміну глюкози і глікогену. *Тому процес анаеробного розщеплення вуглеводів у м'язах зараз має назву цикл Ембдена–Мейєргофа–Парнаса*.

У 1938 р. О. Мейєргоф залишив фашистську Німеччину і переїхав до Парижа, де продовжив свої дослідження в Інституті фізико-хімічної біології. Під час окупації Франції німцями він у 1940 р. емігрував до США, де працював до кінця життя професором Пенсильванського університету.

О. Мейєргоф помер 6 жовтня 1951 р. у Філадельфії в 67 років після повторного інфаркту.

О. Мейєргоф був членом Лондонського королівського товариства, Національної академії наук США, мав почесний ступінь Единбурзького університету, а також багато інших нагород. Він цікавився філософією, мистецтвом, археологією і писав вірші. Його завжди цікавили проблеми взаємодії науки і суспільства [20-23].

Отто Мейєргофа можна вважати одним із засновників *сучасної біохімії*, а саме *біохімічної динаміки і біоенергетики*. Найважливішими є його роботи з *біохімії м'язового скорочення* і, особливо, присвячені *ензиматичним перетворенням вуглеводів і спряженим з ними перетворенням АТР і креатинфосфату*. О. Мейєргофу належить відкриття зв'язку між анаеробним і аеробним перетворенням вуглеводів, а також з'ясування механізму м'язового скорочення з використанням енергії, яка вивільнюється за

хімічного перетворення вуглеводів, розшифрування шляху утворення молочної кислоти. Важливими є також його роботи з ізолювання і дослідження окремих ензимів окисного і гліколітичного процесів.

Арчибалд Хілл

Другим Нобелівським лауреатом в галузі фізіології та/або медицини за 1922 р. був англійський фізіолог **Хілл Арчибалд Вівієн** (англ. *Archibald Vivian Hill*) (26.09.1886–03.06.1977 рр.). Він народився в Бристолі (Велика Британія) в сім'ї торговця лісоматеріалами. Батько залишив сім'ю, коли Арчибалду виповнилося три роки. Дітей виховувала мати, дуже рішуча і сильна жінка. До 7 років Арчибалд навчався дома з матір'ю, потім, коли сім'я переїхала до Вестон-супер-Маре, він пішов до підготовчої школи. У 1899 р. Хілла було прийнято до коледжу Блюнделла, де він виявив здібності до математики.

У 1905 році він продовжив навчання з математики в Триніті-коледжі Кембріджського університету. Арчибалд був блискучим студентом і закінчив курс навчання на рік раніше.

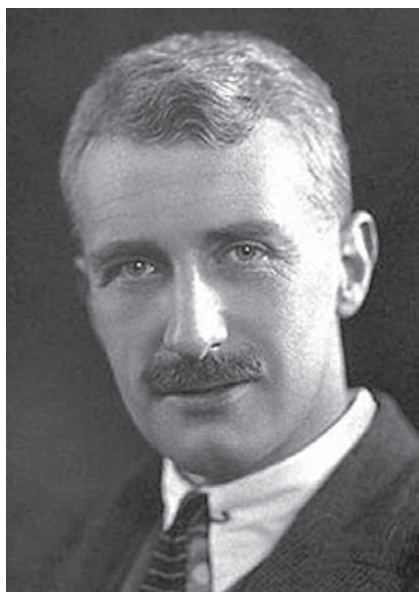
Але на цей час його інтерес до математики ослабшав і він звернувся за порадою до свого керівника фізіолога М. Флетчера, який запропонував Хіллу зайнятися фізіологією, що, на його думку, більше відповідало інтелектуальним

здібностям Арчибалда. Прийнявши пораду Флетчера, Хілл розпочав вивчення цієї науки, зробивши наголос на заняттях хімією і фізикою. У 1909 р. він закінчив Кембріджський університет з відзнакою і розпочав працювати у фізіологічній лабораторії Кембріджа. Під впливом свого керівника – фізіолога М. Флетчера – який разом з Ф. Г. Гопкінсом проводив дослідження біохімічних властивостей м'язів жаби, Арчибалд розпочав дослідження *фізіологічних властивостей м'язів*. І тут йому знадобились ґрунтовні знання з хімії та фізики. Використавши гальванометр і термопару (прилад для вимірювання температури), А. Хілл встановив невідомий до цього часу факт про зв'язок *«механізму м'язового скорочення із процесом перетворення енергії хімічних реакцій в електричну енергію високого потенціалу»*. Він показав, що в м'язах жаби тепло утворюється як на початковій фазі під час скорочення м'яза, так і у фазі відновлення. А. Хілл також виявив, що *утворення початкового тепла обумовлено утворенням лактату з глюкози і глікогену, а утворення тепла під час відновлення – окисленням і розщепленням лактату*.

Саме *«за відкриття механізму стосовно теплоутворення в м'язах (for his discovery relating to the production of heat in the muscle)»* Арчибалда Хілла (разом з О. Мейєргофом) у 1922 р. було відзначено Нобелівською премією в галузі фізіології та медицини, яку він одержав у 1923 р. У нобелівській лекції А. Хілл звернув увагу аудиторії на *«надзвичайно складну проблему фізіології м'язів і відзначив необхідність проведення подальших експериментів для дослідження статички, динаміки і термодинаміки в м'язах, а також підкреслив важливість створення і використання нових лабораторних інструментів для таких досліджень»*.

У 1920–1923 рр. А. Хілл – професор Манчестерського і Лондонського університетів, а через три роки і до 1951 р. був професором Лондонського королівського товариства.

Досліджуючи м'язову активність, А. Хілл виявив, що під час незначного навантаження молочної кислоти (лактат), що утворюється в м'язах, після його зняття швидко окислюється. Але під час інтенсивної роботи в м'язах накопичується велика кількість молочної кислоти, яка дифундує в кров та інші органи. Оскільки для ресинтезу або окислення молочної кислоти має



Арчибалд Хілл
(1886–1977)

дифундувати назад у м'язову тканину, то для її відновлення необхідно кілька годин. Така концепція А. Хілла пояснювала процеси, які відбуваються в організмі спортсменів за сильного навантаження і наступного відновлення.

Від 1947 до 1963 р. А. Хілл працював у Бригтанському музеї.

Підсумовуючи, слід зазначити, що основні наукові роботи А. Хілла присвячено термодинаміці м'язової діяльності та механізмам м'язового скорочення: серед іншого він також удосконалив *термоелектричний спосіб вимірювання температурних явищ в м'язах*, відкрив явище прихованого теплоутворення в м'язах за збудження і *винайшов низку точних приладів для вимірювання теплоутворення в нервах і м'язах*. У 1922 р. він визначив кількість тепла, що виділяє м'яз у стані спокою і у стані скорочення, створив теорію м'язового скорочення і подразливості. А. Хілл ввів поняття «*киснева заборгованість*», розробив математичні моделі процесів, які відбуваються в збуджених тканинах, відкрив явище теплоутворення в нерві за його збудження. Його абсолютно справедливо вважають батьком біофізики і спортивної біохімії.

А. Хілл – слухний приклад вченого, який має значно більше переваг, застосовуючи міждисциплінарний підхід. Ось чому математики або фізики часто роблять великі наукові прориви саме у фізіології та біохімії.

А. Хілл був членом понад 40 наукових товариств і мав почесні ступені 17 університетів, включаючи Единбурзький, Оксфордський, Джона Гопкінса і Колумбійський. Він нагороджений Орденом Честі (1946 р.) і медаллю Коплі Королівського товариства (1948 р.), а також багатьма іншими медалями і преміями.

Талановитий вчений і громадський діяч (був обраним в парламент від Кембріджського університету) А. Хілл під час Другої світової війни як член товариства підтримки вчених при департаменті наукових і економічних досліджень по суті, спас від смерті понад 900 вчених (серед яких 18 нобелівських лауреатів).

А. Хілл прожив 90 років і пішов з життя 3 липня 1977 р. від ускладнень після вірусної інфекції, залишивши після себе багато талановитих учнів [24-27].

Роботи О. Мейергофа і А. Хілла стали фундаментом для розкриття механізму аеробного і анаеробного обміну в м'язах, а також закла-

ли початок створення ще однієї галузі науки – біоенергетики.

Нобелівською премією в галузі фізіології та/або медицини за 1931 р. було відзначено німецького біохіміка **Отто Варбурга** «*За відкриття природи і механізму дії дихального ензиму (for his discovery of the nature and mode of action of the respiratory enzyme)*», тобто за роботи з розкриття метаболізму органічних речовин в клітинах тварин і рослин та з біоенергетики. Ця нагорода знайшла його майже через десять років після одержання Нобелівської премії О. Мейергофом, якого саме О. Варбург залучив до дослідження біохімічних перетворень в організмі, зокрема у м'язах.

Отто Варбург

Варбург Отто Генріх (нім. – *Warburg Otto Heinrich*) (8.10.1883–1.08.1970) народився у Фрайбурзі в сім'ї Еміля і Елізабет Варбургів. Його батько був професором фізики і талановитим музикантом. В будинку Варбургів часто бували музиканти, артисти і колеги батька, зокрема фізики *Макс Планк*, *Альберт Ейнштейн*, *Вальтер Нернст*, хімік-органік *Еміль Фішер*, фізіолог *Теодор Енгельман*. Коли Отто виповнилося 12 років, родина переїхала до Берліна, де батька було призначено професором фізики Берлінського університету. Молодий Отто отримав початкову освіту в гімназії Фрідріха Вердера.



*Отто Варбург
(1883–1970)*

У 1901 р. О. Варбург стає студентом-хіміком Фрайбурзького університету, а через два роки переходить до лабораторії Еміля Фішера Берлінського університету. У 1906 р. він захистив дисертацію з питань *оптичної активності пептидів та їх ензиматичного гідролізу* і отримав ступінь доктора філософії з хімії. З метою зробити відкриття, яке б допомогло в лікуванні онкологічних захворювань, О. Варбург розпочав вивчати медицину в Гейдельберзькому університеті, працюючи в лабораторії відомого терапевта Рудольфа фон Креля. Одночасно з ним там працювали біохімік *Отто Мейєргоф* і біолог *Джуліан Ханслі* – майбутні нобеліанти.

У 1911 р. він одержав медичний ступінь Гейдельберзького університету і впродовж трьох років проводив в ньому дослідження, а також на зоологічній станції в Неаполі (Італія) – міжнародному центрі біологічних досліджень. У 1913 р. О. Варбург був обраний членом Товариства кайзера Вільгельма і призначений керівником *відділу і лабораторії Інституту біології кайзера Вільгельма в Берліні*, що давало йому повну незалежність у виборі предмету наукових досліджень.

Під час першої світової війни О. Варбург пішов добровольцем в армію, де протягом чотирьох років служив у кавалерії, отримав поранення і був нагороджений **Залізним хрестом**. У 1918 р. на прохання Альберта Ейнштейна О. Варбург повернувся до Берлінської лабораторії на посаду професора. Від військової пори він зберіг любов до верхової їзди і кожного ранку до початку роботи впродовж багатьох років (до 85 років) здійснював прогулянки верхи на коні.

За п'ятдесят років своєї наукової діяльності О. Варбург проводив дослідження в трьох напрямках: *вивчення фотосинтезу, дослідження онкологічних захворювань і вивчення хімічної природи ензимів, які відповідають за біологічне окислення і трансформацію енергії*. Для проведення цих досліджень він розробив багато *аналітичних методів*, включаючи *манометрію* для дослідження зміни тиску у клітинному диханні і за ензиматичних реакцій (*апарат Варбурга*); *спектрофотометрію* для вимірювання швидкості біохімічних реакцій і кількості метаболітів; *методи тканинних зрізів* для дослідження використання кисню клітинами без їхнього механічного руйнування.

Ще в 1913 р. досліджуючи використання кисню клітинами печінки, О. Варбург виявив субклітинні частинки, які він назвав *гранулами* (як виявилось пізніше, це були *мітохондрії*). Крім того, він вважав, що саме з цими частинками пов'язані процеси окислення глюкози до двоокису вуглецю і води. Досліджуючи використання кисню нормальними і пухлинними клітинами на зрізах тканин, О. Варбург показав, що *пухлинні клітини частіше використовують анаеробний шлях метаболізму глюкози і тому, як він вважав, нормальні клітини трансформуються в злоякісні через нестачу кисню*. Він показав, що *аеробне дихання інгібується* такими речовинами, як *ціаніди* і до 1967 р. вважав, що онкологічні захворювання виникають внаслідок порушень в енергетичному метаболізмі клітин.

За роботу з метаболізму пухлинних клітин Нобелівський комітет у 1926 р. розглядав питання про присудження премії з фізіології та/або медицини О. Варбургу, але її було присуджено датському лікарю і досліднику *Йоханнесу Фібігеру* «*За відкриття карциноми, яку спричинює Spiroptera*». Це був один із курйозів в роботі Нобелівського комітету, оскільки ці результати досліджень нобеліанта в подальшому не було підтверджено. Нагородження Й. Фібігера було дещо поспішним, результати виявились помилковими, але його роботи викликали велику зацікавленість у сучасників і стимулювали проведення нових додаткових експериментів. І хто знає, досягла б сучасна онкологія високого рівня, якби Й. Фібігер не зробив свого помилкового відкриття?

Але повернемося до О. Варбурга. Наприкінці 20-х років ХХ ст. він відкрив дихальний ензим *цитохромоксидазу*, який каталізує окисні реакції на поверхні гранул, тобто *мітохондрій* («енергетичних станцій» в клітині). Використавши метод мічених ізотопів, О. Варбург встановив, що *активним коензимом цитохромоксидзи є молекула порфірину з атомом заліза*, яка діє як переносник електронів. Це була перша ідентифікація каталітично активної групи в складі ензимів.

Саме за дослідження природи й механізму дії дихального ензиму в 1931 р. О. Варбург було нагороджено Нобелівською премією з фізіології та/або медицини. Під час вручення премії з формулюванням «*за сміливі ідеї...*

проникливий розум і рідкісну завершеність в мистецтві точного вимірювання» Ерік Хаммарстен з Каролінського інституту відмітив, що це відкриття *«було першою демонстрацією роботи ефективного каталізатора – ензиму в живому організмі; ця ідентифікація надважлива тому, що вона висвітлює основний процес підтримання життя»*.

У 1931 р. О. Варбург був призначений директором нового *Інституту фізіології клітини кайзера Вільгельма* (пізніше – *Інститут Макса Планка*). В цей період він одержав 9 ензимів анаеробного шляху метаболізму глюкози в кристалічному стані. Також він отримав у кристалічному стані *флавін («люміфлавін»)* (1932 р.). Разом з колегою *У. Христіаном* ізолював два коензими (1938 р.): *флавінаденіндинуклеотид (FAD)* і *нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADP)*, які беруть участь у перенесенні водню й електронів в окисних реакціях, що каталізуються описаними ним жовтими ензимами, або *флавопротеїнами*. Відкриття *NADP*, до складу якого входить *нікотинава кислота*, виявило функцію вітамінів як коензимів.

Під час дослідження *фотосинтезу* О. Варбург визначив *«термін життя»*, тобто тривалість *темнової та світлової фази*, а вивчаючи відновлення нітратів в зелених рослинах, відкрив *переносника електронів – ферредоксин*. Використовуючи кількісні методи, О. Варбург виявив *кореляцію між інтенсивністю світла за фотохімічної реакції і швидкістю фотосинтезу*.

У 1939–1944 рр. він досліджував низку проміжних реакцій бродіння й гліколізу, описав кристалічну енолазу, механізм гальмування енолазної реакції фторидами, одержав у кристалічному стані м'язову альдолазу та інші ензими.

Коли нацисти прийшли до влади, Варбургу, як особі з єврейським корінням, заборонили викладання. А коли у 1941 р. він дозволив собі деякі критичні висловлювання на адресу влади – миттєво лишився й посади директора Інституту. Цілком ймовірно, що він міг лишитися й життя, але його врятував панічний страх Адольфа Гітлера перед онкологічними захворюваннями. Саме тому за кілька тижнів О. Варбург отримав особистий дозвіл безпосередньо із канцелярії фюрера продовжити свої наукові роботи з етіології злоякісних утворень в Інституті фізіології клітин.

Проте нормально працювати він зміг тільки до 1943 р. Коли лабораторію надто часто почали турбувати бомбардування союзної авіації, Варбург переніс її до свого маєтку, яке було розташоване за 50 км на північ від Берліну, де за два роки її разом з бібліотекою вилучила радянська окупаційна влада.

Із закінченням війни з'явився ще один міф, пов'язаний із особистістю Отто Варбурга. В багатьох джерелах можна було прочитати, що у 1944 р. йому було присуджено другу Нобелівську премію в галузі фізіології та/або медицини *за роботи з нікотинамідом і відкриття флавіну*, але гітлерівська влада примусила Варбурга відмовитися від премії. Насправді ж О. Варбург був тоді тільки номінований лауреатом 1937 року *Альбертом Сент-Дьєрді*, проте премію одержали *Джозеф Ерлангер* і *Герберт Спенсер Гассер* за відкриття, пов'язані з нервовими волокнами. А трохи пізніше нобелівським лауреатом став його співробітник *Ганс Кребс*.

Після війни О. Варбург продовжував свої дослідження з онкології та фотосинтезу в Західному Берліні, публікуючи до п'яти статей на рік.

Він прожив довге життя, помер 1 серпня 1970 р. у Берліні (ФРН).

О. Варбург був широко ерудованою людиною, він цікавився історією, літературою і музикою. Водночас колеги і близькі завжди говорили про нього як про дуже скромну людину, що уникала говорити про себе: під час зустрічей з журналістами або репортерами, які не пізнавали його в обличчя, його улюбленою фразою була *«Професора Варбурга не можна інтерв'ювати, він помер»*.

Отто Варбург, крім Нобелівської премії, мав інші почесні нагороди: премію Лондонської королівської спільноти (1934 р.), почесну ступінь Оксфордського університету, орден «За заслуги» уряду НДР та інші [28-30].

Увічненням його пам'яті є присудження **медалі Отто Варбурга** Товариством біохімії і молекулярної біології (нім. – *Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie*) з 8 жовтня 1963 р.

Підсумовуючи життєвий і творчий шлях О. Варбурга, слід ще раз наголосити, що *він зробив неоціненний внесок у розвиток біохімічної науки, а саме у вивчення клітинного дихання, гліколізу, природи ензимів і коензимів, він впер-*

ше описав жовтий дихальний ензим, отримав у кристалічному стані флавін, FAD і NADP, альдолазу м'язів і низку інших ензимів. Величезне значення мають також його дослідження в галузі фотосинтезу і онкології, в яких він значно розширив методологію і зробив фундаментальні відкриття.

Людиною, яка продовжила дослідження своїх попередників стосовно механізмів окислення органічних речовин, розшифрувавши низку реакцій аеробного перетворення вуглеводів, був Альберт Сент-Дьєрді.

Американський біохімік, угорець за походженням, **Альберт Сент-Дьєрді** отримав Нобелівську премію з фізіології та медицини в 1937 р. «за відкриття в галузі процесів біологічного окислення, особливо пов'язані з дослідженням вітаміну С і каталізу фумарової кислоти».

Альберт Сент-Дьєрді

Сент-Дьєрді Альберт (угор. *Szent-Györgyi Albert*) (16.09.1893–22.10.1986) народився в Будапешті в сім'ї Ніколаса фон Сент-Дьєрді, багатого землевласника і Йозефіни Сент-Дьєрді, чий батько, Джозеф Ленхосек, і брат Михайло були професорами анатомії в Університеті Будапешта. В родині батьків часто звучала музика і велись інтелектуальні бесіди. Пізніше Альберт зазначить: «Я зрозумів, що інтелектуальні цінності варті того, щоб до них прагнути; художні і наукові досягнення – вища цінність людського буття».

В дитинстві Альберт вважався малоздібною дитиною, але раптово захопився читанням в підлітковому віці, що дозволило йому закінчити середню школу з найвищими оцінками.

У 1911 р. Альберт вступив до Будапештського університету (медичний факультет), який закінчив у 1917 р., отримавши ступінь доктора медицини. Там він займався дослідницькою роботою в лабораторії свого дядька і вже на третьому курсі опублікував кілька статей з *гістології*. З початком першої світової війни він був призваний до австро-угорської армії; служив три роки на італійському і російському фронтах, був нагороджений срібною медаллю «За звитязу». «Не бажаючи брати участь у жорстокій і безглуздій бійні», він вистрілив собі в руку і, таким чином, після поранення зміг повернутися додому у 1917 році. Цього ж року Альберт закінчив



Альберт Сент-Дьєрді
(1893–1986)

навчання в Будапешті і отримав диплом лікаря. За розподілом він був направлений в армійську бактеріологічну лабораторію, де проводилися експерименти на італійських полонених. Це викликало протест вченого, з-за чого його було відправлено на заслання на північ Італії, в болотисту місцевість, де існувала реальна небезпека загинути; там він захворів на тропічну малярію, але вижив.

Після закінчення війни працював асистентом професора фармакології Університету в Позоні (зараз Братислава, Словаччина). Через декілька місяців, згідно з Версальським мирним договором, місто було передано Чехословаччині і він повернувся до Будапешта, забравши з собою лабораторне обладнання. Після приходу до влади комуністів на чолі з Белом Куном, А. Сент-Дьєрді емігрував і впродовж десяти років проводив наукові дослідження в різних країнах світу.

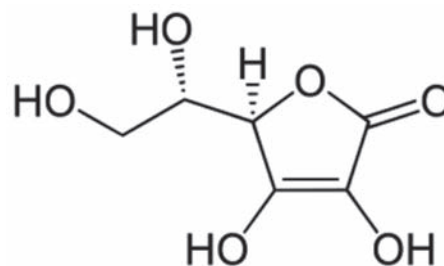
У 1920 році А. Сент-Дьєрді став асистентом в Університетському інституті фармакології в Лейдені, а з 1922 до 1926 р. працював в Інституті фізіології у Гронінгені (Нідерланди). Потім у 1927 році його було запрошено до Кембриджа (Велика Британія), де під керівництвом нобелівського лауреата за 1929 р. сера Ф. Г. Гопкінса (англ. *Frederick Gowland Hopkins*) проводив дослідження у галузі хімії; ще один рік він працював у клініці Мейо (США, штат Міннесота). У 1930 р. повернувся до Угорщини, здобув кафедру медичної хімії, а в 1935 р. – кафе-

дру органічної хімії в Сегедському університеті. У 1945–1947 рр. А. Сент-Дьєрді працював професором і завідувачем кафедри медичної хімії Будапештського університету. У 1947 році він емігрував до США. Працював у Морській біологічній лабораторії у Вудс-Голі (штат Масачусетс) і в Інституті з дослідження м'язів. У 1975 р. став науковим керівником Національного фонду досліджень раку.

Ранні дослідження Сент-Дьєрді в Гронінгені стосувалися хімії дихання клітин. На цей час (20-ті роки ХХ ст.) біохіміки вже з'ясували, що глюкоза і форма її збереження – *глікоген* – метаболізуються двома можливими шляхами: анаеробним (за відсутності кисню) з утворенням *молочної кислоти (лактату)* і аеробним (у присутності кисню), за якого глюкоза перетворюється у *піровиноградну кислоту (піруват)*, а потім на *двоокис вуглецю і воду*. Анаеробний шлях перетворення вуглеводів у клітинах був краще досліджений порівняно з аеробним. Залишались нез'ясованими шляхи окислення органічних сполук у присутності кисню. Як ми вже зазначали раніше, *О. Варбург* вважав, що важливою стадією біологічного окислення є *активація кисню*. В той самий час німецький хімік-органік *Генріх Віланд* (нім. *Heinrich Otto Wieland*) важливішим за окислення вважав *процес активації і видалення водню*. Але саме Альберту Сент-Дьєрді вдалося встановити, що для реакцій клітинного окислення важливі ці обидва процеси: як *активація кисню*, так і *активація водню*. І що особливо важливо, він відкрив *ензими перетворення дикарбонових кислот – буритинової, фумарової і яблучної та встановив їхню роль в процесах тканинного дихання*. Кожна з кислот сприяє окисленню вуглеводу, який знаходиться в клітині. Він вважав, що водень з цього вуглеводу відновлює першу з дикарбонових кислот – *щавлевооцтову*, утворюючи *яблучну кислоту*, яка відновлювала *фумарову*, а утворена, таким чином, *буритинова кислота*, в свою чергу, переносить водень на *цитохром*. Важливим є також і те, що він показав зв'язок каталітичної системи з внутрішньоклітинними структурами, які *О. Варбург* назвав *гранулами* (сучасна назва – *мітохондрії*). Ці відкриття, зроблені А. Сент-Дьєрді в 30-ті роки ХХ ст. у Гронінгені, заклали основи для майбутніх досліджень біохімічних реакцій *Гансом Кребсом*, відомих зараз як *цикл ди- і трикарбонових*

кислот, або цикл лимонної кислоти, або цикл Кребса. Але саме Сент-Дьєрді ще в 1937 р. припустив, що цей процес є *циклічним* і був близький до з'ясування всіх етапів синтезу АТФ в ньому.

Отже, А. Сент-Дьєрді вперше описав взаємозалежність активації кисню і водню і зробив перші спостереження за кодегідразами і системами поліфенолоксидази рослин. Він також вперше продемонстрував існування відновлюючої речовини в тканинах рослин і тварин. А відбулося це важливе відкриття ще тоді, коли він працював у Кембріджському університеті в лабораторії *Фредеріка Гопкінса* у 1927 р. Із соку апельсинів, лимонів, капусти, а пізніше (в США) із надниркових залоз тварин він виділив сполуку, яка мала шість атомів вуглецю і яку він назвав *гексууроною кислотою*. За цю роботу Кембріджський університет присудив йому ступінь доктора філософії з біохімії (1927 р.) Він також доказав її ідентичність з *вітаміном С – аскорбіною кислотою* (від назви цинги (*scorbutus*), визначивши разом з хіміком *У. Н. Хоуорсом* (англ. *Walter Norman Haworth*) її повну хімічну структуру. Аскорбінова кислота легко віддає протони і тому бере участь у багатьох окислювально-відновних реакціях.



Аскорбінова кислота

Після повернення до Угорщини А. Сент-Дьєрді продовжив дослідження *аскорбінової кислоти*. Він виявив, що в паприці (*Capsicum annuum*), або угорському перці, міститься велика її кількість (до 2 мг вітаміну на 1 г речовини). Працюючи в Університеті Сегеда, А. Сент-Дьєрді також виявив, що рослинні пігменти *флавоноїди* зменшують ламкість капілярів, і це веде до зниження кровотеч у хворих із *геморагічним васкулітом*. Він назвав ці речовини *вітаміном Р* (від латинського *permeability* – проникність) – *антигеморагічний фактор* (1936 р.), зараз він відомий як *рутин, цитрин, вітамін проникності*. Вітамін Р – це флавоноїди, що нормалізують проникність судин, тобто мають подібну до вітаміну С дію.

У 1937 р. А. Сент-Дьєрді був удостоєний Нобелівської премії в галузі фізіології та/або медицини «за дослідження біологічного окислення і особливо за відкриття вітаміну С* і каталізу фумарової кислоти» (*for his discoveries in connection with the biological combustion processes, with special reference to vitamin C and the catalysis of fumaric acid*).

Під час презентації проф. Ерік Хаммарстен з Каролінського інституту звернув увагу на те, що відкриття А. Сент-Дьєрді відіграло важливу роль «для отримання перших уявлень про послідовність окислювальних процесів». У нобелівській лекції А. Сент-Дьєрді зазначив, що починаючи ще з робіт Г. Віланда – ініціатора досліджень в цій галузі, стало зрозумілим, що для організму людини важливим є тільки одне джерело енергії – водень (але не вуглець і двоокис вуглецю, як вважалося до того часу).

Здавалося б, можна і заспокоїтися на цьому, але це – не про Альберта Сент-Дьєрді... *Дихання клітини – дихання м'язів – робота м'язів – біохімія м'язового скорочення...* Приблизно так виглядає його науковий шлях, який він розвивав до початку Другої світової війни в Угорщині, а після зі своїми доробками й ідеями переїхав до США.

Через рік після отримання Нобелівської премії А. Сент-Дьєрді був запрошений професором університету в Л'єжі (Бельгія). Там він зацікавився біохімією м'язових тканин. Найбільше його цікавило питання про те, як скорочуються, або рухаються м'язи. Вивчаючи споживання кисню під час м'язового скорочення, А. Сент-Дьєрді встановив каталітичну роль у цьому процесі *дикарбонових кислот*. У ході робіт, які було виконано в 1939–1946 роках, він відкрив *актоміозиновий комплекс*, що відіграє ключову роль в цьому процесі і показав, що цей комплекс складається із двох компонентів – протеїнів: *актину* та *міозину*. Він також вперше продемонстрував роль *аденозинтрифосфорної кислоти* (АТР) як джерела енергії під час роботи м'язів.

*Слід зазначити, що того самого року Нобелівську премію з хімії було вручено його колезі Уолтеру Норману Хоуорсу, якому він надсилав зразки для розшифрування структури аскорбінової кислоти, а також Паулю Карреру – також за вітамін С.

Пізніше він напише: «*Побачити, як міозин швидко скорочується і як вперше поза організмом відтворюється найдавніша і таємнича ознака живого – рух... було найбільш хвилюючим моментом в моїх роботах*». У 1944 р. він остаточно сформулював свої уявлення про механізм м'язового скорочення і роль АТР в цьому процесі, на основі яких створив низку теорій м'язового скорочення (1939–1946 рр.).

Під час Другої світової війни Сент-Дьєрді залишався в Угорщині, брав участь у підпільній боротьбі. Незадовго до закінчення війни йому, переслідуваному нацистами, вдалося за одну ніч за підтримки короля отримати шведське громадянство і за кілька годин до прибуття гестапо покинути Будапешт і переправитися до Швеції через дипломатичну місію.

Після війни, розчарований радянською окупацією Угорщини і деморалізований невдачею у своїй політичній діяльності як члена Угорського парламенту, він в 1947 р. емігрував до США і в 1955 р. отримав американське громадянство.

У Вудс-Голі (штат Массачусетс) в Морській біологічній лабораторії А. Сент-Дьєрді організував *Інститут дослідження м'язів*. В цьому інституті він проводив дослідження регуляції росту ракових (трансформованих) клітин, електрофізіологічних властивостей біологічних мембран і гормональних функцій тимуса, ізолювавши з нього речовину, яка стимулювала ріст тварин. Його наукова робота з вивчення ракових клітин несподівано отримала підтримку Національного інституту здоров'я в Бетесді, куди потім переїхав Сент-Дьєрді, і фонду Рокфеллера. У 1975 р. він став науковим керівником Національного фонду досліджень раку, а також брав активну участь у боротьбі за ядерне роззброєння, проти війни США у В'єтнамі.

Завдяки зусиллям А. Сент-Дьєрді, спрямованим на розвиток *Інституту дослідження м'язів* (в який він пізніше перейменував і *свій фонд*), а також серії легко і з гумором написаних ним книг про всю свою історію з дослідження м'язової системи, Альберт Сент-Дьєрді став на один щабель із самими відомими розумами Америки. Його запрошували читати лекції, виступати на телебаченні і радіо; його непростою долею цікавились біографи і письменники.

При цьому Сент-Дьєрді не відступив від свого покликання і наприкінці 1950-х він вже

переймався вивченням раку, що й привело його до дослідження *вільних радикалів*. Він вважав, що багато непомітних процесів в живих системах залежать не тільки від макромолекул, з яких складаються живі істоти, але й від маленьких реакційноздатних одиниць – *вільних радикалів*.

У дослідженнях біологічних циклів дихання Сент-Дьєрді наблизився до того, щоб зібрати всі деталі біологічних процесів в одне ціле. *Вільні радикали* (атоми або молекули з неспареними електронами) виникають внаслідок окисно-відновних реакцій в клітинах. Вони можуть потрапляти в організм із забрудненням із довкілля, з наркотиками, хімічними речовинами або радіацією. *Вільні радикали зв'язуються в клітинах з ензимами, антиоксидантними вітамінами, такими як вітамін С, рутин* (власні дослідження А. Сент-Дьєрді), *дезактивуються, і це захищає організм*. Підхід А. Сент-Дьєрді до дослідження онкологічних захворювань виник з його впевненості в тому, що багато біохімічних процесів у живих системах залежить від *високої реакційної здатності делокалізованих електронів*. Він вважав, що клітинну активність необхідно вивчати, спостерігаючи за перенесенням електронів між біомолекулами, які знаходяться в структурі клітин. Саме тому в останні десять років свого життя він багато співпрацював із біофізиками, заклавши основи ще однієї науки про життя – *біоенергетики*.

Сент-Дьєрді є автором численних наукових праць – «Хімія м'язового скорочення» (*Chemistry of Muscular Contraction*; 1947), «Біоенергетика» (*Bioenergetics*, 1957); «Вступ до субмолекулярної біології» (*Submolecular Biology*, 1960). У 1970 він написав книгу «Божевільна мавпа» (*The Crazy Ape*), в якій висловив стурбованість долею людства в епоху науково-технічного прогресу.

Узагальнити цей короткий аналіз творчої діяльності нобелівського лауреата А. Сент-Дьєрді можна таким чином. Впродовж свого довгого життя він однаково плідно переймався різними науковими проблемами, такими як

процеси біологічного окислення, хімія вітамінів, механізми м'язового скорочення, онкологічні захворювання. Переоцінити внесок Альберта Сент-Дьєрді в розвиток біохімії просто неможливо. Дуже вагомими і важливими, на наш погляд, є також його теоретичні й філософські підходи до розуміння живого.

Помер А. Сент-Дьєрді в 93 роки 22 жовтня 1986 р. від лейкемії. Серед нагород А. Сент-Дьєрді, крім Нобелівської премії, – премія Камерона Единбурзького університету (1946 р.) і премія Альберта Ласкера Американської кардіологічної асоціації (1954 р.). Він був фундатором і членом Будапештської академії наук, членом Національної академії наук США, Американської академії наук і мистецтв та Національної академії Будапешта, іноземним членом-кореспондентом АН СРСР. Йому було присуджено почесні звання університетів Лозанни, Падуї, Парижа, Бордо, Кембриджа, Оксфорда і Брауна [31-34].

Завершуючи характеристику робіт нобелівських лауреатів першої половини ХХ ст. – *Е. Бухнера, А. Косселя, Р. Вільштеттера і, особливо, О.Мейєргофа, А. Хілла, О. Варбурга та А. Сент-Дьєрді* – слід підкреслити, що саме вони заклали основи **динамічної біохімії та біоенергетики** (одного з розділів біохімічної науки) завдяки розшифруванню основних шляхів перетворення вуглеводів і енергії в живих організмах на прикладі роботи м'язів.

Але це був тільки початок... Перед наступним поколінням вчених постало нове важливе завдання: з'ясувати фізико-хімічні основи та інтимні механізми кожної з реакцій в живій клітині і визначити їх функціональне значення. І тут доречно навести слова Альберта Сент-Дьєрді: *«Ми дійсно наблизимось до розуміння життя тільки тоді, коли наші знання про всі структури і функції на всіх рівнях – від електронного до надмолекулярного – об'єднуються в єдине ціле»*.

**THE CONTRIBUTION OF THE
NOBEL PRIZE LAUREATES
TO THE DEVELOPMENT OF
DYNAMIC BIOCHEMISTRY AND
BIOENERGETICS. E. BUCHNER,
A. KOSSEL, R. WILLSTÄTTER,
O. MEYERHOF, A. HILL,
O. WARBURG, A. SZENT-GYÖRGYI**

V. M. Danilova, R. P. Vynogradova,
S. V. Komisarenko

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Thanks to the great discoveries of the Nobel laureates of the first half of the 20th century - E. Buchner, A. Kossel, R. Willstätter, O. Meyerhof, A. Hill, O. Warburg, A. Szent-Györgyi, we have gained a deep understanding of the mechanisms of organic substances conversion and oxidation in living organisms. This article gives an analysis of the research activity of these distinguished scientists, who, through decoding the main ways of converting carbohydrates and energy in living organisms, laid the foundations of dynamic biochemistry and bioenergetics (one of the branches of biochemical science).

Key words: E. Buchner, A. Kossel, R. Willstätter, O. Meyerhof, A. Hill, O. Warburg, A. Szent-Györgyi, zymase, enzymes, dynamic biochemistry, bioenergetics.

References

1. Buchner Edward. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 211-214.
2. Edward Buchner. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 81-82.
3. Edward Buchner. Regime of access : <http://www.chem.msu.ru/rus/elibrary/nobel/1907-Buchner.html>.
4. Eduard Buchner. Regime of access : <http://www.nobel.se/chemistry/laureates/1907/index.html>.
5. Edward Buchner. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 108-109.
6. Buchner E. Alkoholische Gärung ohne Hefezellen. *Ber Dtsch Chem Ges.* 1897: 30: 117-124.
7. Lagnado J. Was the first biochemist a woman? *Biochemist.* 1992; 14(5): 21-22.
8. Vinokurov SI, Chagovets RV. Maria Manasseina and her contribution to the discovery of acellular fermentation. *Biokhimiia.* 1950; 15(6): 558-562.
9. Manassein M. To the doctrine of alcoholic fermentation. *Medical Herald.* 1871; 8: 57-59.
10. Manasseina M. Beiträge zur Kenntnis der Hefe zur Lehre von der alkoholischen Gärung. *Mikroskopische Untersuchungen, Stuttgart,* 187: 116-128.
11. Danylova TV, Komisarenko SV. 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.
12. Kossel Albrecht. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 590-592.
13. Kossel Albrecht. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 223-224.
14. Kossel Albrecht. Regime of access : <https://ru.wikipedia.org/wiki/>
15. Kossel Albrecht. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 325-326.
16. Willstätter Richard. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 275-278.
17. Willstätter Richard Martin. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 94-95.
18. Willstätter Richard Martin. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 132-133.
19. Richard Martin Willstätter. Regime of access : <http://www.chem.msu.ru/rus/elibrary/nobel/1915-Willstaetter.html>.
20. Meyerhof Otto. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 55-58.
21. Meyerhof Otto Fritz. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 292.
22. Meyerhof Otto Fritz. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 409-410.

23. Severin SE. Meyerhof Otto. Greater Medical Encyclopedia. Regime of access : <http://бмэ.опр/index.php>.
24. Hill Archibald Vivian. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 666-669.
25. Hill Archibald Vivian. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 670.
26. Archibald Vivian Hill. The second father of biophysics. Mathematician, athlete and scientist. Wikimedia Commons Anna Khoruzhaya. Regime of access : <https://indicator.ru/article/2017/08/16/archibald-hill/>
27. Archibald V. Hill – Biographical. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1922/hill-bio/html.
28. Warburg Otto. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 244-247.
29. Warburg Otto Heinrich. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 120.
30. Warburg Otto Heinrich. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 88-89.
31. Szent-Györgyi Albert. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 389-392.
32. Szent-Györgyi Albert. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 565.
33. Szent-Györgyi Albert. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 403-404.
34. Szent-Györgyi Albert. Regime of access : https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/SENT-DERDI_ALBERT.html.