

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.16+577.164.1

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.06.129>

ВНЕСОК НОБЕЛІВСЬКИХ ЛАУРЕАТИВ У ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ І ЙОГО РЕГУЛЯЦІЇ. Ф. ЛІНЕН, К. БЛОХ, С. БЕРГСТРЕМ, Б. САМУЕЛЬСОН, Д. ВЕЙН, М. БРАУН, Д. ГОЛДСТАЙН

О. П. МАТИШЕВСЬКА, В. М. ДАНИЛОВА, С. В. КОМІСАРЕНКО

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: matysh@yahoo.com

Отримано: 16 жовтня 2019; Затверджено: 18 жовтня 2019

Метою роботи був аналіз експериментальних досягнень в такій галузі біохімічної науки, як структура і метаболізм ліпідів. Від початку 60-х років минулого століття стався справжній прорив у дослідженні проміжного метаболізму ліпідів і його регуляції, який ознаменувався не лише присудженням низки нобелівських премій, але й формуванням клінічної ліпідології як розділу метабології. Відкриття, зроблені Феодором Ліненом і Карлом Блохом, сприяло з'ясуванню ключової ролі холестеролу в розвитку атеросклерозу та серцевих нападів. Відкриття Суне Бергстрема і Бенгта Самуельсона дали поштовх цілій низці досліджень біологічних функцій простагландинів. Людство має бути вдячним англійському фармакологу Джону Роберту Вейну за відкриття простагландину та за ту важливу роль, яку він відіграв у розумінні здатності аспірину блокувати утворення простагландинів з арахідонової кислоти. Джозеф Голдстайн і Майкл Браун зробили фундаментальний внесок у розкриття механізму регуляції обміну холестеролу в організмі. Вони вивчали гіперхолестеролемію, зокрема форму спадкового захворювання, яка характеризується високим вмістом холестеролу і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в крові, за якого в клітинах кровоносних судин утворюються атеросклеротичні відкладення. Саме завдяки фундаментальним дослідженням всіх вищезазначених нобеліантів на сьогодні загально визнаними є досягнення в таких сферах, як генетика сімейної гіперхолестеролемії, регуляція функціонального стану артерій та мікросудин біологічно активними ліпідними молекулами, попередження атеросклерозу, профілактика судинних ускладнень та у багатьох інших сферах.

Ключові слова: нобелівські лауреати, метаболізм ліпідів, Ф. Лінен, К. Блох, С. Бергстрем, Б. Самуельсон, Д. Вейн, М. Браун, Д. Голдстайн.

Експериментальні досягнення в такій галузі, як структура і метаболізм ліпідів, тривалий час були не такими значними, як в інших галузях біохімії через відсутність чутливих і адекватних методів розділення та ідентифікації представників цього різноманітного класу біологічних молекул. Проте, від початку 60-х років минулого сторіччя стався справжній

прорив у дослідженні проміжного метаболізму ліпідів і його регуляції, який ознаменувався не лише присудженням низки Нобелівських премій, але й формуванням клінічної ліпідології як розділу метабології, який вивчає етіологію, патогенез і клінічні прояви порушень ліпідного обміну та його регуляції в організмі людини та розробляє методи діагностики, лікування

й профілактики таких порушень. На сьогодні загальноновизнаними є досягнення в таких сферах, як генетика сімейної гіперхолестеролемії, регуляція функціонального стану артерій та мікросудин біологічно активними ліпідними молекулами, попередження атеросклерозу, профілактика судинних ускладнень та в багатьох інших сферах.

У 1964 р. **Нобелівську премію з фізіології та медицини** було присуджено *Феодору Лінену* та *Конраду Блоху* за відкриття механізмів і регуляції метаболізму холестеролу та жирних кислот (“for their discoveries concerning the mechanism and regulation of the cholesterol and fatty acid metabolism”) [1].

Феодор Фелікс Конрад Лінен



Феодор Лінен (1911–1979) [2]

Феодор Фелікс Конрад Лінен (нім. *Feodor Felix Konrad Lynen*) – німецький вчений, народився у 1911 році, у Мюнхені (Німеччина) і був сьомою дитиною в сім’ї професора інженерного факультету Мюнхенського технічного університету. Змалечку він зацікавився хімією, особливо після того, як старший брат влаштував вдома невелику хімічну лабораторію. У 1930 р. Ф. Лінен вступив на хімічний факультет Мюнхенського університету. Серед його педагогів і наставників був нобелівський лауреат, професор Генріх Віланд, про якого йшлося в нашій попередній статті [3]. За дисертаційну роботу про отруйні речовини гриба *Amanita phalloides* Ф. Лінен у 1937 р. отримав ступінь доктора філософії. У тому ж році він одружився з Свою Ві-

ланд, дочкою Генріха Віланда; подружжя мало п’ятеро дітей.

Грошова субсидія дозволила Ф. Лінену залишитися працювати в університеті за спеціальністю «біохімія». Під час Другої світової війни він був звільнений від призову в армію через травму колінного суглоба, яку отримав у 1932 р. під час катання на лижах. У 1943 р. хімічне відділення Мюнхенського університету було повністю зруйновано і лабораторія Ф. Лінена переїхала до невеличкого селища на околиці міста. Після того, як Німеччина капітулювала, а непричетність Лінена до політики було доведено, йому дозволили відновити викладання в університеті.

У перші повоєнні роки ставлення до німецьких вчених з боку їхніх європейських та американських колег було вкрай негативним. Лише чотирьох німецьких біохіміків було запрошено до участі в Першому міжнародному конгресі з біохімії, що відбувся у 1949 р. у Кембріджі (Англія). Ф. Лінен був одним із них, хто став «послом доброї волі» з Німеччини: його доброзичлива вдача, почуття гумору та вагомий науковий доробок приваблювали іноземних колег. Значимість його особистості було підтверджено пізніше, коли у 1975 р. його обрали президентом фонду Александра фон Гумбольта, діяльність якого було спрямовано на налагодження зв’язків між Німеччиною та міжнародною науковою спільнотою [4].

У 1953 р. Ф. Лінен був призначений професором хімії Мюнхенського університету, а наступного року – директором Інституту клітинної хімії Макса Планка. Упродовж роботи в університеті, з яким Лінен не поривав зв’язків до самої смерті, він був керівником наукової роботи понад 90 студентів, багато з яких досягли керівних посад як в академії, так і в промисловості.

Дослідження Ф. Лінена в Мюнхенському університеті протягом багатьох років було присвячено проміжному метаболізму, окисленню та біосинтезу жирних кислот, а також синтезу *холестеролу*, механізму дії *біотину* та *біотинзалежних ензимів*.

Значний прорив у з’ясуванні синтезу *холестеролу* стався у 1951 р., коли Ф. Лінен опублікував статтю, де описав першу реакцію з низки ланцюгових реакцій синтезу *холестеролу*. Вчений довів, що для запуску ланцюгових реакцій необхідна присутність активної форми ацета-

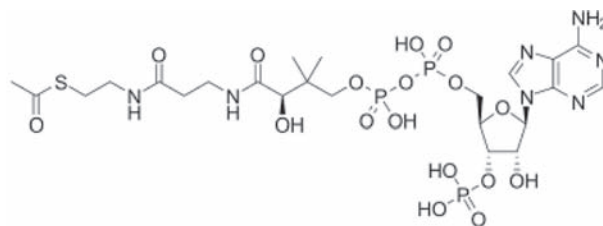
ту – ацетил-коензиму А (ацетил-КоА), який утворюється за взаємодії ацетату з коензимом А (коензим – це термостійка водорозчинна частина ензиму, яка є необхідною для його нормальної активності). Лінен виділив ацетил-КоА з дріжджів і вперше детально й точно описав його хімічну структуру. Лінен показав, що функціональною групою КоА є тіолова група меркаптоетанолу у його складі і що ацетил-КоА – це тіоловий ефір оцтової кислоти та КоА.

У той самий час Ф. Лінен ознайомився з результатами досліджень, які проводив у цій самій галузі вчений зі США Конрад Блох. З часом між двома вченими зав'язалося листування, в якому вони ділилися результатами своїх досліджень та обговорювали їх. Унаслідок такого співробітництва вони встановили послідовність тридцяти шести реакцій синтезу холестеролу тваринними клітинами.

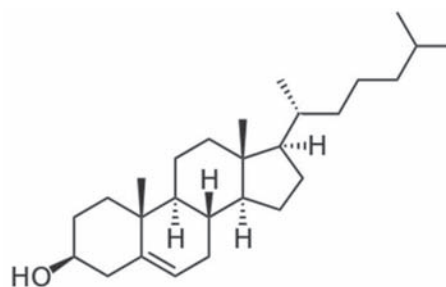
Було доведено, що утворення холестеролу починається з конденсації двох молекул ацетил-КоА з утворенням чотиривуглецевої сполуки ацетоацетил-коензиму А. Дві такі сполуки поєднуються, утворюючи β -гідрокси-бета-метил-глутарил-коензим А (ГОМГ-КоА), який перетворюється на мевалонову кислоту під час реакції, яка каталізується ГОМГ-КоА редуктазою. Мевалонова кислота надалі перетворюється на активований вуглевод ізопрен – основну будівельну одиницю для синтезу попередника холестеролу – сквалену та інших терпенових молекул. Біосинтез холестеролу регулюється за механізмом зворотного зв'язку – в разі надмірного накопичення в клітині холестеролу система ГОМГ-КоА редуктази пригнічується і кількість синтезованого холестеролу зменшується.

Вирішення цієї складної біохімічної проблеми сприяло зміцненню міжнародного авторитету Ф. Лінена і водночас поставило низку нових запитань. Зокрема, Лінен припустив, що ацетил-коензим А може брати участь в інших біохімічних процесах.

Досліджуючи біосинтез жирних кислот, він показав, що першим етапом у цьому процесі, так само як у біосинтезі холестеролу, є утворення ацетил-коензиму А. Ацетил-коензим А поєднується з діоксидом карбону з незворотнім утворенням малоніл-коензиму А – тривуглецевої молекули, що є активною формою малонілу, який бере участь у хімічних перетвореннях, не зазнаючи змін. Далі було з'ясовано функцію



Структурна формула ацетил-коензиму А

Структурна формула холестеролу (C₂₇H₄₆O)

вітаміну В₇ – біотину як коензиму карбоксилази, яка здійснює перенесення діоксиду карбону на ацетил-КоА в процесі синтезу малоніл-КоА. Ф. Лінен із колегами показали, що утворення довгих ланцюгів жирних кислот здійснюється завдяки повторюваному приєднанню малоніл-коензиму А до кінця подовженої молекули жирної кислоти з одночасним вивільненням молекули СО₂. Контроль за біосинтезом жирних кислот здійснюється за механізмом зворотного зв'язку – у разі надмірного накопичення молекул жирних кислот активність карбоксилази пригнічується і синтезується менше жирних кислот.

Також у процесі подальшої наукової діяльності Ф. Лінен дослідив катаболізм жирних кислот та з'ясував хімічні реакції їх згоряння до діоксиду карбону та води, у ході яких вивільнюється енергія; ввів поняття «активовані» жирні кислоти для позначення КоА-похідних жирних кислот із макроергічним тіоефірним зв'язком і показав, що саме активовані жирні кислоти є субстратом на всіх етапах їх окислення. Він довів участь ацетил-КоА в розщепленні жирних кислот; ідентифікував послідовні ензиматичні стадії β -окислення жирних кислот; виділив деякі ензими та з'ясував механізм їх дії.

У 1972 р. Ф. Лінен перейшов працювати в Інститут біохімії Макса Планка, який був щойно заснований. У 1974–1976 роках Лінен був виконавчим директором цього інституту,

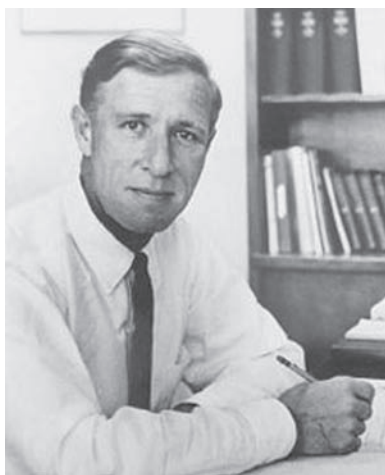
продовжуючи, однак, роботу в лабораторії університету Мюнхена.

Наприкінці життя Ф. Лінен став не тільки відомим вченим, але й гордістю Баварії. Він був автором понад 300 наукових робіт, працелюбною, вимогливою до себе й до своїх студентів людиною. За визнанням Кребса, «Лінен був, мабуть, останнім представником тієї традиційної школи професорів, які вміли організувати роботу великих дослідницьких колективів для реалізації певних особистих інтересів. Завдяки його авторитету і компетентності, відкритості і душевній теплоті співробітники охоче визнавали його беззаперечне лідерство» [5].

Ф. Лінен помер у 1979 р. у віці 68 років через шість тижнів після операції з приводу аневризми черевної аорти.

Він був іноземним членом Національної академії США, Лондонського королівського товариства; мав нагороди: пам'ятна медаль Лібіха (1955), медаль Каруса Леопольдіни (1961), медаль Отто Варбурга (1963), Премія сторіччя (1964), Нобелівська премія з фізіології і медицини (1964), Pour le Merite (1971), Австрійський почесний знак «За науку і мистецтво» (1972).

Конрад Еміль Блох



Конрад Блох (1912–2000)

Конрад Еміль Блох (нім. *Konrad Emil Bloch*) – американський вчений німецького походження – народився у Нейсі, східна Німеччина (тепер Ниса, Польща). Він був другою дитиною в сім'ї, що належала до середнього класу. З дитинства він більше цікавився інженерними та природничими науками і тому вступив до Технічного університету Мюнхена. Проте лекції з

органічної хімії, які викладав майбутній нобелівський лауреат Ханс Фішер змінили його уподобання. Конрад так згадував ці лекції: «Тема захоплювала, наповнення було грандіозним, а читання монотонним». Проте, незважаючи на монотонність фішерівського викладання, Блох був достатньо ним вражений, щоб стати студентом з хімії в його лабораторії [6].

У 1934 г. Блох отримав ступінь бакалавра із прикладної хімії у Технічному університеті Мюнхена. Це сталося через рік після того, як Гітлер став рейхсканцлером Німеччини. Конрад Блох, який був за національністю євреєм, за допомоги Фішера переїхав до Швейцарії, де став працювати у Швейцарському науково-дослідницькому університеті в Давосі. Тут він вивчав ліпіді туберкульозної палички і показав, що повідомлення про наявність холестеролу в складі цієї бактерії було помилковим. Так Блох вперше зіткнувся з холестеролом, у вивченні якого він зрештою досяг визначного успіху.

У 1936 р. Конрад Блох емігрував до Сполучених Штатів, де почав навчання в аспірантурі з біохімії у Коледжі лікарів та хірургів Колумбійського університету Нью-Йорка. У 1938 р. він отримав докторський ступінь і був прийнятий до дослідницької групи, яку очолював Рудольф Шонхеймер, німецький вчений, який також переїхав до США (саме Шонхеймера визнано тією людиною, яка вперше назвала холестерол причиною атеросклерозу). У Шонхеймера Блох навчився використовувати ізотопні мітки, виявив «стійкий інтерес до проміжного обміну і до проблем біосинтезу» [7]. В цій дослідницькій групі працював також Девід Рітенберг – спеціаліст із використання дейтерію як біологічної мітки. Шонхеймер відразу запропонував Блоху застосувати ізотопну мітку для вивчення біосинтезу холестеролу та для початку з'ясувати, з води чи з оксигену утворюється гідроксильна група у складі цієї молекули. На жаль, Блох не зміг виконати своє перше завдання, оскільки на той час ще не існувало методу мас-спектроскопічного аналізу для ідентифікації міцно зв'язаного оксигену в складних органічних сполуках. Лише у 1956 р. учень Блоха Т. Тшен зміг довести походження гідроксильної групи холестеролу з молекулярного кисню.

У 1941 р. Шонхеймер помер і тематику його лабораторії розділили між співробітниками: Блоху дісталися ліпіді, а Рітенбергу – синтез

протеїнів. Поєднуючи свої знання та вміння, Рітенберг і Блох здійснили досить простий експеримент: вони додали мічений ацетат до корму щурів та мишей. Виявилось, що значна частина дейтерію включається до складу холестеролу. Такий результат, однак, залишав невирішеним питання, які саме з 27 атомів вуглецю в молекулі холестеролу походять з оцтової кислоти.

Відповідь було знайдено через 10 років, коли Конрад Блох став професором біохімії в Чиказькому університеті (1952 р.). Блох зі співробітниками використав в експериментах мутантний штам плісеневого гриба хліба *Neurospora crassa*, для росту якого необхідне зовнішнє джерело ацетату. Вирощуючи цей грибок у культуральному середовищі, що містило мічений радіоізотопами ацетат, Блох довів, що усі 27 атомів вуглецю в складі холестеролу цього мутанта походять з екзогенного ацетату.

Із 1954 р. Блох почав працювати в Гарвардському університеті США. У той самий час дослідник із Мюнхенського університету Феодор Лінен, про якого йшлося вище, виявив, що хімічно активною формою ацетату є ацетил-коензим А. Конрад Блох та інші дослідники встановили, що ацетил-КоА шляхом низки проміжних етапів, внаслідок необоротної реакції, перетворюється в мевалонову кислоту. Результатами своїх досліджень Блох ділився під час листування з Ліненом. Незалежно один від одного вони довели, що мевалонієва кислота перетворюється на хімічно активний ізопрен; з нього утворюється ненасичений 30-вуглецевий сквален, який перетворюється на циклічну сполуку ланостерол, а той, у свою чергу, – на 27-вуглецеву молекулу холестеролу.

У своїх експериментах Блох спочатку хотів використати акул, оскільки в їхній печінці сквален міститься в значній кількості. Вчений планував ввести цим тваринам радіоактивний ацетат, а після цього виділити з печінки сквален та визначити, чи саме він є проміжним метаболітом на шляху синтезу холестеролу. Проте акули не витримували неволі і помирали; натомість експерименти довелося ставити на щурах [7].

Ще в одному експерименті Рітенберг і Блох згодовували щурам та мишам ацетат натрію, мічений ^{13}C та дейтерієм, та виявили, що не лише холестерол, але й інші тваринні жири містять мічені вуглець та гідроген. З цього було зроблено висновок, що атоми карбону в складі

оцтової кислоти використовуються також і для синтезу жирних кислот. Дуже важливим стало відкриття того факту, що холестерол є необхідним компонентом усіх клітин організму та попередником жовчних кислот і одного із жіночих статевих гормонів. Завдяки цьому ми сьогодні знаємо, що усі стероїдні речовини в організмі людини синтезуються з холестеролу.

Коли Блох розпочав дослідження холестеролу як попередника в синтезі інших стероїдів, він зіткнувся з декількома проблемами. По-перше, мічений холестерол був комерційно недоступним, тому вчений витратив багато часу на введення дейтерію до складу холестеролу методом платинового каталізу в суміші важкої води та оцтової кислоти. По-друге, єдиним доступним джерелом одержання прогестеронового метаболіту прегнандіолу в достатній кількості була сеча вагітних жінок, але запит вченого до відділення гінекології на дозвіл ввести мічений холестерол пацієнтці було відхилено. Вченому все ж пощастило отримати прегнандіол та показати, що він дійсно синтезується з холестеролу [8].

Окрім Нобелівської премії, Конрад Блох був нагороджений премією Фріцше Американського хімічного товариства (1964) і премією за видатні досягнення Асоціації випускників – медиків Чиказького університету (1964). Він був членом Американської академії наук і мистецтв, Американських наукових товариств: хімічного, біохімічного, філософського.

Помер він у Сполучених Штатах у 2000 р. у віці 88 років через закупорку серцевих судин та параліч серця.

Конрад Блох був одружений з Лорою Тойч (*Lore Teutsch*); подружжя мало двоє дітей. Вчений захоплювався лижами, тенісом та музикою.

Важливість робіт Конрада Блоха і Феодора Лінена важко переоцінити.

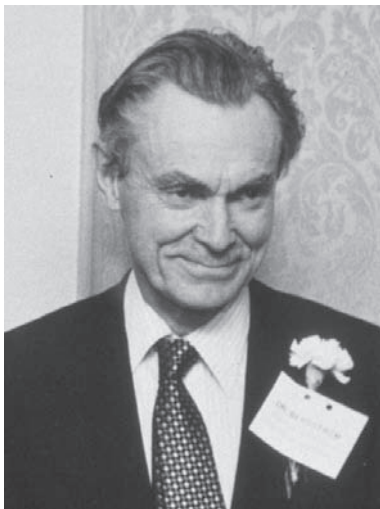
Коли вони розпочинали свої дослідження, мало що було відомо про утворення холестеролу та жирних кислот, хоча вже існували припущення щодо зв'язку між атеросклерозом та вмістом холестеролу й інших ліпідів в їжі та у крові. Лінену і Блоху було присуджено Нобелівську премію з медицини та фізіології у 1964 р., передусім, через те, що Нобелівський комітет визнав важливе значення їхньої роботи для медицини. Нобелівський комітет зазначив, що глибоке розуміння метаболізму стеролів та

жирних кислот сприятиме з'ясуванню можливої ролі холестеролу в розвитку атеросклерозу та серцевих нападів, а також передбачив, що майбутні дослідження зв'язку між холестеролом та серцевими хворобами будуть ґрунтуватись на відкриттях, зроблених Ліненом та Блохом.

«Значення робіт Блоха та Лінена полягає в тому, що ми тепер знаємо, які реакції потрібно досліджувати в зв'язку з вродженими та іншими факторами. Можна стверджувати, що майбутні дослідження в цій галузі дозволять розробити індивідуальну терапію захворювань, які є головною причиною смертності в розвинених країнах», – так привітав новоспечених лауреатів швед Суне Бергстрем [9].

У 1982 р. **Нобелівську премію з фізіології та медицини** було присуджено вченим *Суне Бергстрему, Бенгту Самуельсону та Джону Вейну* «за відкриття, що стосуються простагландинів і близьких до них біологічно активних речовин» (“for their discoveries concerning prostaglandins and related biologically active substances”) [10].

Суне Карл Детлоф Бергстрем



Суне Бергстрем (1916–2004) [11]

Суне Карл Детлоф Бергстрем (швед. *Sune Karl Detlof Bergström*) – шведський біохімік, народився в 1916 р. в Стокгольмі. Його батьками були Сверкер та Вера Бергстреми. У 1934 р. він закінчив середню школу і почав працювати у Каролінському інституті на посаді асистента біохіміка *Еріка Йорпеса (Erik Jorpes)*, який на той час працював над клінічним застосуванням *гепарину* – речовини, що перешкоджає зсіданню крові. Йорпес запропонував молодому Бергстре-

му дослідити біохімію *ліпідів* (жирів) і *стероїдів* (*групи сполук, основою структури яких є карбонове кільце особливої форми, в яку включено низку гормонів і жовчних кислот*) і, вражений результатами його роботи, у 1938 р. домігся для нього однорічної стипендії для стажування в університеті Лондона. Тут Суне Бергстрем вивчав біохімію жовчних кислот (*це – кислоти, які утворюються клітинами печінки й через жовчні протоки виділяються в тонку кишку, де беруть участь у перетравлюванні й усмоктуванні ліпідів*) [12].

Наступного року Карл Бергстрем одержав стипендію від Британської ради для продовження досліджень в Единбурзі, однак у цей час почалася Друга світова війна, і стипендію було скасовано. На щастя, у 1940 р. він отримав дворічний Шведсько-Американський грант для стажування у США і почав працювати в Інституті медичних досліджень Сквібба у Нью-Джерсі [13]. Тут він співробітничав з *Оскарком Вінтерштейнером* – визнаним авторитетом у галузі самоокислення холестеролу (*самоокислення – це хімічний процес, за якого та чи інша речовина сполучається з киснем при кімнатній температурі й звичайному тиску*) і займався перетворенням холестеролу, зокрема, реакцією його хімічного поєднання з киснем при кімнатній температурі. Цей процес, відомий як самоокислення холестеролу, залишився об'єктом його досліджень після повернення у 1942 р. до Каролінського Інституту.

У 1944 р. Бергстрем одержав медичний диплом і був призначений асистентом відділу біохімії Нобелівського медичного інституту (при Каролінському інституті). Тут він почав вивчати самоокислення *лінолевої кислоти*, яка є незамінною в харчовому раціоні людини, і показав, що цю реакцію каталізує ензим *ліпоксигеназа*, що міститься в соєвих бобах. У 1945 р. Бергстрем з колегами розробили метод очистки *ліпоксигенази*. Того ж року він доповів результати цієї роботи на засіданні Фізіологічного товариства, де зустрівся із вченим Каролінського університету *Ульфом фон Ейлером*, який займався *простагландинами* (ПГ). Вражений досягненнями Бергстрема в очищенні ліпоксигенази, Ейлер переконав його взятися за складне завдання – очистити ПГ та встановити їхню хімічну структуру.

Простагландини були вперше відкриті у 1930 р. гінекологами (*R. Kurzrok та C. Lieb*) із Ко-

лумбійського університету (США), які спостерігали значне скорочення гладенького м'яза матки за дії неідентифікованої сполуки, яку вони вважали *ацетилхоліном* у складі сім'яникової рідини. У. Ейлер був першим, хто усвідомив, що виявлена біоактивність не належить жодному з відомих медіаторів чи каталізаторів, і вважав, що вміст сполуки у сім'яниковій рідині пояснюється її синтезом у передміхуровій залозі (лат. *glandula prostatica*), тому й назвав її «*простагландином*». Ейлер зберіг одержані під час другої світової війни витяжки передміхурової залози і у 1945 р. надав їх Бергстрему, який у співпраці з колегами зміг досягти високого ступеня очистки простагландинів, перевіряючи їх активність на смужці гладенького м'яза кроля. Бергстрем повідомив, що «*навіть після очистки до майже невагомому стану ПГ зберігають надзвичайну активність*».

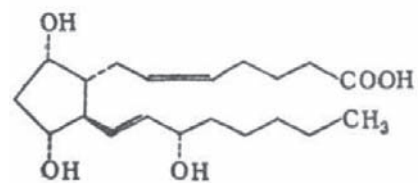
У 1947 р. Бергстрем був запрошений на посаду професора фізіологічної хімії Лундського університету в Швеції, де працював, зокрема, над відновленням і розвитком наукових підрозділів університету, занедбаних під час війни. Крім того, він займався навчанням аспірантів, одним з яких був *Бенгт Самуельсон*, та відновив дослідження ПГ. У 1957 р. у співпраці з Самуельсоном та іншими членами своєї команди, Бергстрем одержав декілька міліграмів очищених до кристалічного стану ПГ, які були названі ПГ_F та ПГ_E завдяки розчинності їх у *фосфатному буфері* та *етері*, відповідно, і вперше повідомив про їхню хімічну структуру.

У 1963–1966 рр. Суне Бергстрем працював деканом медичного факультету Каролінського інституту, а у 1969–1977 рр. – був його ректором. За ці роки в інституті було здійснено низку робіт із дослідження біологічних функцій *простагландинів*, встановлено, що ПГ контролюють кров'яний тиск та температуру тіла, захищають тканини від дії шлункового соку та утворення виразок, відіграють важливу роль у заплідненні та народжуваності. Завдяки одержаним результатам, почалося широке застосування ПГ в медичній практиці для контролювання зсідання крові, больових синдромів, процесу пологів. Бергстрем особливо цікавився проблемами підтримання здоров'я породіль, допомагав Всесвітній організації охорони здоров'я в ініціації відповідного проекту та приклав багато зусиль для його здійснення в Індії, де післяродові кровоте-

чі були основною причиною смертності жінок. Враховуючи практичне значення одержаних наукових результатів, Бергстрем започаткував роботу з біосинтезу ПГ та розпочав співпрацю з фармацевтичними компаніями для масового виробництва лікарських препаратів на основі ПГ.

Спочатку були сумніви щодо висунення кандидатури Бергстрема на отримання Нобелівської премії, оскільки він був головою Ради директорів Фонду Нобеля і така номінація могла спричинити конфлікт інтересів. Проте значення робіт Бергстрема було визнано настільки великим, що зрештою у 1982 р. йому було присуджено Нобелівську премію з фізіології і медицини разом з *Бентом Самуельсоном* та *Джоном Вейном*. Дізнавшись, що присуджену премію разом з ним розділяє його учень Самуельсон, Бергстрем сказав: «*Немає більшого вдоволення, ніж бачити успіх своїх учнів*».

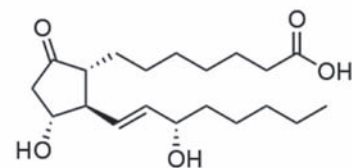
Окрім Нобелівської премії, Бергстрем був удостоєний премії Андерса Яре з медицини, яка присуджується університетом Осло (1970), премії Луїзи Гросс-Хорвіц Колумбійського університету (1975), премії Альберта Ласкера за фундаментальні медичні дослідження (1977) і медалі Бара Хольберга Шведського товариства. У 1975 р. він був обраний головою Ради директорів Нобелівського фонду. Від 1977 до 1982 р. був головою Консультативного комітету з медичних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я. За словами Бергстрема, цій роботі він присвячував третину свого часу, «*подорожую-*



PGF_{2α}

XI

Простагландин F



Простагландин E₁

чи світом і допомагаючи створювати наукові установи».

Бергстрем був членом Шведської королівської академії наук, Американської академії наук та мистецтв, Академії наук СРСР [12].

Суне Бергстрем був офіційно одружений з *Мей Гернандт* (Бергстрем). Подружжя мало одного сина, який став відомим бізнесменом. Він мав також позашлюбного сина, який став еволюційним генетиком та досліджував геном неандертальців. Обидва сини познайомились лише після смерті батька. А помер він 15 серпня 2004 р. в Стокгольмі після тривалої хвороби.

Бенгт Ингемар Самуельсон



Бенгт Самуельсон (1934) [14]

Бенгт Ингемар Самуельсон (швед. *Bengt Ingemar Samuelsson*) – шведський біохімік, народився у 1934 р. у портовому місті Хальмстад, Швеція. Його батьками були Крістіна і Андерс Самуельсони. По закінченні місцевої школи Бенгт Самуельсон вступив до медичного коледжу Лундського університету та почав роботу в дослідницькій лабораторії, де в той час працював Суне Бергстрем. У 1958 г. Самуельсон разом з дослідницькою командою Бергстрема перейшов до Каролінського інституту у Стокгольмі, де у 1960 г. захистив дисертацію, отримав ступінь доктора медичних наук і був призначений асистент-професором медичної хімії [15].

З 1962 р. Самуельсон працював разом з Бергстремом над дослідженням ПГ, у ході якого було встановлено роль *арахідонової кислоти* як попередника ПГ та розшифровано хімічну структуру трьох типів (груп) ПГ. Самуельсон був співавтором Бергстрема в опублікованій у 1962 р. статті,

присвяченій результатам цих досліджень. Згодом Самуельсон дослідив структуру ПГ інших типів та вдосконалив метод виділення та ідентифікації ПГ, а також метод кількісної оцінки їх продукування за вмістом продуктів розщеплення у крові та сечі. Самуельсон вивчав утворення ПГ в живих організмах і показав, що *арахідонова кислота* та ензиматичні системи утворення ПГ присутні в усіх ядерних клітинах тварин, причому різні клітини виробляють різні ПГ, які виконують неоднакові функції.

Після заснування власної лабораторії Бенгт Самуельсон розпочав дослідження з метою з'ясування механізмів перетворення ПГ упродовж усього декількох хвилин їх існування. Цей напрям досліджень був частково запропонований Джоном Вейном, який виявив, що ПГ інактивуються за декілька секунд під час легеневої циркуляції.

Ґрунтуючись на цих даних, Самуельсон зі співробітниками Каролінського університету у 1973 р. показали, що проміжним етапом у синтезі ПГ є утворення *ендопероксиду*, і згодом виділили два *ендоперокси*ди та з'ясували їхню структуру. Було встановлено також, що за дії *аспірину* та *індометацину* синтез ПГ майже повністю припиняється саме на стадії утворення *ендопероксиду*.

Самуельсон також виявив, що в тромбоцитах один з *ендопероксидів арахідонової кислоти* перетворюється на сполуку, яка активує зсідання крові і яку він назвав *тромбоксаном*. У 1975 р. Самуельсон із колегами опублікував статтю, в якій повідомив про відкриття *тромбоксану А2* – нестабільного інтермедіату, який утворюється на шляху перетворення ПГ G2 на *тромбоксан В2*. Ця стаття до 1983 р. збрала 1330 цитувань. Виявилось, що *аспірин пригнічує синтез тромбоксану*, тому препарат аспірин у малих дозах почали використовувати для попередження зсідання крові у хворих з високим ризиком *інфаркту міокарда*, спричиненого тромбозом коронарних судин.

У середині 1970-х років Самуельсон встановив, що у лейкоцитах *арахідонова кислота* за дії іншого ензиму (*ліпоксигенази*) перетворюється на сполуки, які він назвав *лейкотрієнами* (ЛТ). Було виявлено, що ЛТ провокують напади бронхіальної астми та розвиток анафілаксії, підвищують проникність стінок кровоносних судин бронхіол для рідини, спричиняючи набряк.

Отже, завдяки дослідженням Самуельсона сьогодні нам вже відомо, що *простагландини* – це гормоноподібні речовини, які контролюють низку важливих процесів в організмі. У 1960-1970-х роках Бенгт Самуельсон детально показав, як *простагландини* утворюються з *ненасичених жирних кислот* і як вони перетворюються, а також дослідив різні типи *простагландинів*: *ендопероксиди*, *тромбокساني* і *лейкотрієни*. Дослідження Бенгта Самуельсона відіграло важливу роль в розробці ліків, які використовуються для лікування багатьох захворювань, таких як тромбоз крові, запалення та алергії [16].

У 1976 р. Самуельсон працював запрошеним професором Гарвардського університету, а наступного року – Массачусетського технологічного інституту. Упродовж наступних п'яти років він був деканом медичного факультету Каролінського інституту, а у рік отримання Нобелівської премії був призначений ректором Каролінського інституту. У 2016 р. Самуельсон підписав лист із закликом до Грінпіс (*Greenpeace*), ООН та урядів усіх країн припинити боротьбу з генетично модифікованими організмами (ГМО).

Наймолодший із трьох вчених, які поділили Нобелівську премію з фізіології та медицини за 1982 р., Самуельсон продовжує наукові дослідження. У вітальній промові від Нобелівського комітету було зазначено: «Якщо Бергстрем вперше ізолював ПГ та показав, що вони є елементами складної фізіологічної системи, то Самуельсон не лише виділив та з'ясував структуру деяких найважливіших компонентів цієї системи, але й встановив взаємозв'язки між її різними компонентами» [17].

Бенгт Самуельсон обраний членом Шведської королівської академії наук та іноземним членом Американської академії наук і мистецтв. Серед інших нагород і премій слід назвати премію Андерса Яре з медицини, яка присуджується університетом Осло (1970), премії Луїзи Гросс-Хорвіц Колумбійського університету (1975), премії Альберта Ласкера за фундаментальні медичні дослідження (1977) і медалі Бара Хольберга Шведського товариства (1982) [18].

Бенгт Самуельсон одружений з Карін Бергштейн. Вони мають одного сина і дві доньки [19].

Підсумовуючи цей розділ нашого огляду, слід зазначити, що відкриття *Бергстрема* і *Самуельсона* дали поштовх цілій низці досліджень біологічних функцій *простагландинів*, розпоча-

тих у Каролінському інституті. Виявилось, що *простагландини типу E* спричинюють зниження тонуусу стінок кровоносних судин і, відповідно, зниження артеріального тиску, тобто *можуть бути корисними речовинами для лікування хворих з деякими серцево-судинними захворюваннями*. *Простагландини типу F* зумовлюють скорочення гладеньком'язових волокон стінки кровоносних судин і *підвищення артеріального тиску, а також скорочення матки*, тому деякі гінекологи почали використовувати їх за штучного переривання вагітності.

Джон Роберт Вейн



Джон Вейн (1927–2004) [20]

Джон Роберт Вейн (англ. *John Robert Vane*) – британський фармаколог, народився у 1927 р. у Тардебігге (Вустершир). Його батько, Моріс Вейн, був сином єврейських емігрантів з Російської імперії, а мати, Френсіс Вейн, походила з вустерширської сім'ї фермерів. Він був молодшим із трьох дітей у сім'ї. З п'яти років Джон навчався в місцевій державній школі, а потім перейшов до середньої школи короля Едуарда IV у Бірмінгемі. Коли Джону виповнилось 12 років, батьки подарували йому набір хімічних реактивів, після чого хлопчик захопився хімічними дослідженнями. У 1944 р. він вступив до Бірмінгемського університету з наміром зайнятися хімією, проте з часом втратив цікавість до цієї науки. Як він згадував пізніше, коли один із професорів Оксфорда запропонував йому зайнятися фармакологією, він ухопився за цю можливість і відразу пішов до бібліотеки, щоб з'ясувати, що таке *фармакологія*. Це рішення Джон Вейн вважав подією, яка змінила усю його кар'єру [21].

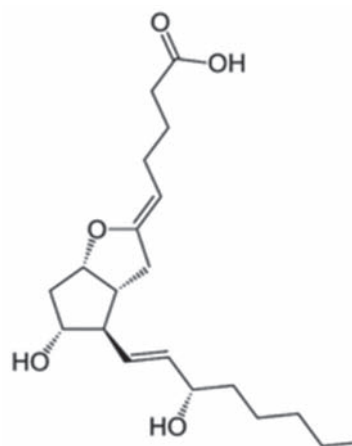
Після отримання у 1946 р. ступеня бакалавра природничих наук Джон Вейн упродовж двох років був стажером-дослідником у фармакологічній лабораторії професора *Гарольда Берна* в Оксфорді, де засвоїв принципи біологічних методів дослідження.

У 1953 р. він отримує ступінь доктора філософії і переїжджає в Нью-Гейвен (*City of New Haven*), штат Коннектикут, США, де працює асистентом професора на кафедрі фармакології Йельського університету під керівництвом *Арнольда Уелча*. У 1955 р. він повернувся до Англії, де впродовж 18 років працював у Лондонському університеті, пройшовши шлях від старшого викладача до професора експериментальної фармакології в Королівському коледжі хірургів. За цей час він, зокрема, розробив метод каскадного *суперфузійного біоаналізу*, який дозволяв вимірювати біологічні ефекти декількох речовин у паралельних тестових системах

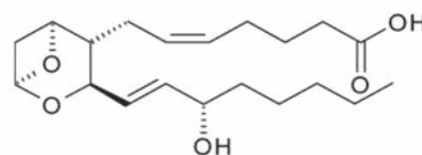
Якщо Самуельсон у цей час працював над з'ясуванням процесів утворення ПГ, то Вейн зосередився на вивільненні та перетворенні ПГ в організмі та на дослідженні дії селективних інгібіторів *циклооксигенази*. Спочатку з використанням безклітинних систем та очищених препаратів ензимів, а потім в експериментах *in vivo*, він довів, що терапевтичні ефекти *аспірину*, *індометацину* та подібних до нього ліків пояснюються їх здатністю пригнічувати ензими синтезу ПГ. Надрукована на цю тему стаття збила 2570 цитувань до 1983 р. Одержані дані дозволили глибше зрозуміти роль *простагландинів* за різних станів організму, зокрема, за *ревматоїдного артриту*. *Відкриття механізму терапевтичної активності аспірину* було одним із досягнень, за яке *Джон Вейн* удостоївся *Нобелівської премії*.

Іншим видатним досягненням Вейна було відкриття *простацикліну* та його властивостей. У 1973 р. Вейн залишив свою академічну посаду в Королівському коледжі хірургів і посів посаду директора з досліджень у фонді Wellcome Foundation. Він забрав із собою своїх колег, які згодом сформували *відділ дослідження простагландинів*. Під керівництвом *С. Монкади* (*Salvador Moncada* – британський лікар і фармаколог *гондураського походження*) ця група продовжила дослідження, які зрештою і привели до відкриття *простацикліну* [22].

В експериментах на ендотеліадних клітинах було виявлено, що ці клітини синтезують абсолютно інший простагландин, який тепер



Простациклін



Тромбоксан А2

називають *PgI₂*. Було показано, що *тромбоксан А2* і *простациклін* у протилежний спосіб діють на тромбоутворення та гладенький м'яз судин. *Тромбоксан А2* стимулює утворення тромбу та спричинює *вазоконстрикцію*, тоді як *простациклін* пригнічує зсідання крові і приводить до розширення судин. *Простациклін* є *найпотужнішим інгібітором коагуляції крові з усіх відомих зараз*. Вейн і Монкада висунули припущення, що *тромбоксан А2* і *простациклін* складають *своєрідну гомеостатичну систему*: *тромбоксан А2* прискорює тромбоутворення в місцях пошкодження судинної стінки, а *простациклін* зменшує розміри тромба та дає можливість зберегти циркуляцію крові. *Простациклін застосовують за різних клінічних ситуацій, зокрема, для захисту міокарда від ушкодження під час нападів стенокардії, для попередження тромбоутворення в апаратах кровообігу під час операцій на відкритому серці* [23].

У нобелівській лекції «Пригоди та екскурси в біоаналізі: сходи до простацикліну» (*“Adventures and Excursions in Bioassay: The Stepping Stones to Prostacyclin”*) Вейн проаналізував дослідження *простацикліну* та його дію на кровоносне русло.

Дослідження Вейна відкрило новий шлях вивчення механізмів виникнення і профілактики нападів *стенокардії* – основної причини

смертності в розвинених країнах. «В наступне двадцятиріччя, – передбачив Вейн – ми будемо свідками потужного наступу на цей процес». Він стверджував, що будуть знайдені нові ефективні препарати проти серцево-судинних захворювань, бронхіальної астми і навіть тих недуг, що пов'язані з віком.

У співпраці з лабораторією у Північній Кароліні, США, Вейном були одержані нові лікарські препарати – *артакуріум* (релаксант м'язів короткої дії), *ламотриджин* (протисудомний препарат, що застосовується за епілепсії) та ацикловір (протигерпесний препарат).

У 1986 р. Джон Вейн залишає роботу у Велком Фаундейшн (Wellcome Foundation) і створює науково-дослідний інститут Уільяма Гарвея при Варфоломіївській лікарні медичного коледжу, який переймався переважно проблемами запалень та серцево-судинних захворювань. У 1991 р. Джон зі своїм колегою Еріком Ангардом створили фармацевтичну компанію Vanguard Medica Ltd. для розробки сполук, які не були цікавими іншим фармацевтичним компаніям через їхню токсичність. Ця компанія проіснувала до 1996 року [24].

Разом із Суне Бергстемом і Бенгтом Самуельсоном Джон Вейн був удостоєний Нобелівської премії з фізіології і медицини у 1982 р. У 1984 р. за заслуги перед фармацевтичною наукою він був посвячений у рицарі. Від 1985 до 1987 р. він займав пост віце-президента Королівського товариства. Вейн був активним членом Британського фармакологічного товариства: першим секретарем товариства (1968–1970), генеральним секретарем (1970–1973) і міністром іноземних справ у 1982 р. Почесним членом цього товариства його було обрано у 1985 р. Він був також членом Американської академії наук і мистецтв та Американського товариства лікарів. Окрім Нобелівської премії, він був удостоєний медалі Бейлі Королівського коледжу лікарів (1977), премії Альберта Ласкера за фундаментальні медичні дослідження (1977), премії Сіба-Гейджі Дрю Університету Дрю (1980), медалі Далє Товариства ендокринологів (1981) [23].

У травні 2003 р. Джон Вейн у Кракові був нагороджений Крестом за заслуги перед Польщею «в знак визнання його внеску в англійсько-польське співробітництво».

Вейн був одружений на Елізабет Пейг (Вейн); у них народились дві доньки. Дружина Вейна зазначала, що він постійно був захопле-

ний роботою, для нього робота – це саме життя; проте під час коротких періодів відпочинку він із задоволенням катався на водних лижах та насолоджувався підводним плаванням у тропічних водах.

У Джона Вейна було хворе серце. Йому провели успішну операцію у 1992 р., а потім додаткову – у 2002 р. Його відновлення після другої процедури було ускладнено через переломи ноги і стегна і він помер від запалення легень 19 листопада 2004 р. в університетській лікарні принцеси Королівської (Кент) [24].

Джон був геніальним фармакологом, легко розробляв наукові гіпотези, був талановитим оратором і письменником, мотиватором і вчителем кількох поколінь фармакологів.

Людство має бути вдячним англійському фармакологу **Серу Джону Роберту Вейну** за відкриття *простацикліну* та за ту важливу роль, яку він відіграв у розумінні здатності *аспірину* блокувати утворення *простагландинів* з *арахідонової кислоти*, а також за те, що його робота врешті-решт привела до нових методів лікування серця і кровоносних судин і застосування інгібіторів АПФ.

У 1985 р. **Нобелівську премію з фізіології та медицини** було присуджено **Майклу Брауну** та **Джозефу Голдстайну** «за відкриття стосовно обміну холестеролу та лікування порушень обміну холестеролу в крові» (“for their discoveries concerning the regulation of cholesterol metabolism”) [25].

Майкл Стюарт Браун



Майкл Браун (1941) [26]

Майкл Стюарт Браун (англ. *Michael Stuart Brown*) – американський лікар, генетик і біохімік, народився 13 квітня 1941 р. у Нью-Йорку, США, у сім'ї Харві Брауна та Евелін Браун

(Кац). Майкл навчався у Пенсільванському університеті, де вивчав хімію та співробітничав в університетській газеті. У 1962 р. він отримав у цьому університеті ступінь бакалавра, а у 1966 р. – ступінь доктора медицини. У 1966–1968 рр. Браун працював лікарем – інтерном у Массачусетській лікарні загального типу в Бостоні. Саме тут Майкл Браун вперше зустрів Джозефа Гольдстайна, який також проходив дворічне стажування, і потоваришував з ним. На той час обидва інтерни навіть не уявляли, що упродовж 30 років їхні життєві шляхи будуть тісно переплетеними. Згодом Майкл Браун працював у Національному інституті артритів і хвороб обміну речовин в м. Бетесда, штат Меріленд, а з 1971 р. – на Південно-Західному медичному факультеті Техаського університету в м. Даллас (з 1977 р. – професор генетики і директор центру спадкових захворювань) [27].

Ще наприкінці 60-х у тісному співробітництві з Дж. Гольдстайном Майкл Браун розпочав експериментальні дослідження *порушень холестеролового обміну*. Він не тільки зробив низку вагомих відкриттів в гастроентерології, але й корінним чином змінив наукові уявлення про механізм взаємодії крові і клітин в організмі в цілому. Зокрема, він довів, що в поверхневих структурах клітин тканин є *специфічні рецептори*, які відповідають за обмін речовин між цими клітинами і кров'ю; відкрив саме ті *рецептори*, які регулюють абсорбцію клітинами холестеролу з крові; встановив, що *надлишок холестеролу в крові* є результатом генетичного дефекту – відсутності рецепторів цього виду [28].

У 1985 р. Майкл Браун (разом с Дж. Гольдстайном) отримав Нобелівську премію з фізіології і медицини саме за ці відкриття (*дослідження спадкової гіперхолестеролемії і відкриття рецептора ліпопротеїнів низької щільності*).

Майкл Стюарт Браун – член Національної АН США, Американської академії мистецтв і наук, а також багатьох інших національних і міжнародних наукових товариств і організацій. Він одружений, має двох дітей [29].

Джозеф Леонард Гольдстайн



Джозеф Гольдстайн (1940) [30]

Джозеф Леонард Гольдстайн (англ. *Joseph Leonard Goldstein*) – американський медик і хімік, піонер у дослідженні генетики людини, народився 18 квітня 1940 г. у Самтері (штат Південна Кароліна, США) у Айседора Е. та Фанні А. Гольдстайн. Навчався в університеті Вашингтона і університеті Лі у Лексингтоні (штат Вірджинія; ступінь бакалавра у 1962 р.). У 1966 р. отримав ступінь доктора медицини в Техаському університеті Далласа. Джозеф Гольдстайн був настільки блискучим студентом, що вже тоді отримав пропозицію залишитися працювати в цьому університеті.

Після отримання наукового ступеня доктора медицини Гольдстайн у 1966–1968 рр. пройшов стажування в Массачусетській лікарні загального типу у Бостоні, де він познайомився з Майклом Брауном, з яким в подальшому проводив спільні дослідження *холестеролу*. Потім Гольдстайн два роки працював науковим співробітником в лабораторії клінічної генетики Національного інституту охорони здоров'я (НИН). У 1970–1972 рр. він проходив стажування з медичної генетики в університеті штату Вашингтон в Сіетлі.

У 1972 р. Гольдстайн повернувся в Техаський університет із метою очолити відділення медичної генетики; одночасно він зайняв поса-

ду асистента-професора відділення внутрішніх хвороб. За два роки йому було присвоєно звання екстраординарного професора, потім – старшого лікаря у Меморіальній лікарні Паркленд, штат Техас (1974) і професора відділення внутрішніх хвороб (1976). Від 1977 р. Дж. Голдстайн – керівник відділу молекулярної генетики Техаського університету, професор медицини і генетики [31].

Але повернемося до досліджень холестеролу. По закінченні інтернатури Майкл Браун почав працювати ад'юнктом в лабораторії біохімії у відділі спадкових захворювань Національного Інституту здоров'я. У цьому ж інституті в лабораторії клінічної генетики М. Ніренберга на посаді наукового співробітника почав працювати Джозеф Голдстайн. Їхня дружба зміцніла, зокрема, завдяки тому, що обоє були завзятими гравцями у брідж. Але головне, що саме тут молоді вчені звернули увагу на епідеміологічні дані щодо підвищеного рівня холестеролу в багатьох хворих із інфарктом міокарда. Працюючи у першокласній науковій лабораторії, Голдстайн оволодів методами наукового дослідження та усвідомив роль молекулярно-біологічних підходів у вивченні хвороб. Він особливо зацікавився хворими з клінічним синдромом гомозиготної сімейної гіперхолестеролемії і ділився з Брауном своїми спостереженнями.

Сімейна гіперхолестеролемія – генетичне захворювання, що успадковується за домінантним типом і характеризується надзвичайно високим рівнем ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і холестеролу в крові та відкладанням його в тканинах. У гетерозиготних хворих у віці 30-40 років виникає ішемічна хвороба серця.

Зважаючи на спільну зацікавленість метаболічними хворобами, Голдстайн переконав колегу приєднатись до нього для спільної роботи у відділі медичної генетики медичної школи Техаського університету у Далласі над проблемою генетичної регуляції метаболізму холестеролу та ролі рецепторів у підтриманні його гомеостазу.

Голдстайн і Браун скористалися методом культури тканини для вирощування клітин шкіри, взятих у хворих на сімейну гіперхолестеролемію і показали, що такі клітини містять надлишкову кількість ензиму 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази (ГОМГ-КоА-редуктаза), який контролює швидкість синтезу

холестеролу. Через надмірну активність ензиму кількість утвореного холестеролу набагато перевищувала кількість утилізованого клітинами. Вчені також виявили, що клітини хворих не здатні ефективно зв'язувати ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ). Це спостереження привело до відкриття рецепторів до ЛПНЩ на поверхні клітин.

Вивчаючи залучення рецепторів ЛПНЩ до регуляції синтезу холестеролу, дослідники описали механізм рецепторного ендоцитозу як такий, що складається зі зв'язування апопротеїнової частини ЛНЩ з рецепторами у вкритих кластрином ділянках клітинної мембрани, поглинання комплексу рецептор–ЛПНЩ, його розпадання всередині клітини з від'єднанням ЛПНЩ та вивільненням холестеролу. Як виявилось згодом, за механізмом рецепторного ендоцитозу в клітину проникають й інші крупні молекули – інсулін, фактори росту, трансферин та імунні комплекси.

У разі надлишку внутрішньоклітинного холестеролу активність ГОМГ-КоА-редуктази та синтез рецепторів ЛПНЩ пригнічуються та посилюється активність ензиму *холестерол-ацил-трансферази*, здатного знижувати клітинний вміст холестеролу. Так здорова клітина підтримує баланс між вмістом у крові холестеролу, який потрапляє з їжею, та його внутрішньоклітинним синтезом. У разі порушення цього балансу на стінках кровоносних судин утворюються атеросклеротичні відкладення.

У 1984 р. за допомогою методів молекулярного клонування Браун і Голдстайн визначили нуклеотидну послідовність гена, відповідального за синтез рецепторів ЛПНЩ та описали декілька генних мутацій, які спричиняють сімейну гіперхолестеролемію. Це такі мутації, що призводять до порушення синтезу рецепторів ЛПНЩ, до втрати здатності рецептора зв'язувати ЛПНЩ, або ж до нездатності передати сигнал до ензимних систем клітини після зв'язування ЛПНЩ.

Результати наукових досліджень Брауна і Голдстайна успішно впроваджуються у клінічну практику для розробки рекомендацій та методів лікування. Ефективним для збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ, що синтезуються під контролем неушкодженого гена може бути призначення таких ліків, як компактин, мевиполін та інші. У 1984 р. було здійснено експериментальну трансплантацію печінки шестирічній

дівчинці з гомозиготною формою хвороби. Як і слід було очікувати з теорії Брауна і Голдстайна, завдяки наявності у здоровій пересадженій печінці рецепторів ЛПНЩ, рівень холестеролу в крові пацієнтки різко знизився.

У 1985 р. **Джозефу Леонарду Голдстайну** (разом з **Майклом Стюартом Брауном**) присуджено Нобелівську премію з фізіології і медицини «за дослідження, які суттєво поглибили розуміння метаболізму холестеролу і підвищили можливості профілактики і лікування атеросклерозу».

Дж. Голдстайна удостоєно багатьох нагород, серед яких премія Американського хімічного товариства за дослідження в галузі хімії ензимів (1976), Американської академії наук (1979) та ін. [32].

Голдстайн – член Національної академії наук США (з 1980 р.), Американської академії мистецтв і наук, Американської асоціації лікарів та інших наукових товариств. Він є почесним доктором багатьох університетів США, входить в постійний склад редколегій таких наукових часописів, як «Atherosclerosis Reviews», «Arteriosclerosis, Cell, Molecular Biology and Medicine» і «Science». Голдстайн є також одним із редакторів видання «The Metabolic Basis of Inherited Disease» [33].

Джозеф Голдстайн, який залишився неодруженим, у вільний час із задоволенням слухає класичну музику.

Отже, підсумовуючи цей розділ нашого огляду, слід ще раз наголосити, що Голдстайн і Майкл Браун зробили фундаментальний внесок у розкриття механізму регуляції холестеролового обміну в організмі. Вони вивчали гіперхолестеролемію, зокрема, форму спадкового захворювання, яка характеризується високим вмістом холестеролу і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в крові, за якого в клітинах кровонесних судин утворюються атеросклеротичні відкладення. У 1984 р. Голдстайн і Браун описали кілька мутацій гена, відповідального за рецептори ЛПНЩ.

Наукова діяльність Брауна і Голдстайна постійно була пов'язана з медичною школою Техаського університету, де Браун займав посаду директора Центру генетичних хвороб, а Голдстайн – завідувача відділу молекулярної генетики. Зараз обидва вчені продовжують наукове керівництво дослідницькими групами і є членами правління цього університету. Браун і Голд-

стайн, ділячись своїми міркуваннями, кажуть, що вони вражені швидкістю біотехнологічного прогресу в біології; вони стурбовані недостатньою залученістю клініцистів до біомедичних досліджень та наголошують на підтриманні балансу між наукою, медициною та освітою, що, на їхню думку, є необхідним для формування сучасної генерації успішних дослідників.

THE CONTRIBUTION OF THE NOBEL LAUREATES TO THE STUDY OF LIPID METABOLISM AND ITS REGULATION. F. LYNEN, K. BLOCH, S. BERGSTRÖM, B. SAMUELSSON, J. VANE, M. BROWN, J. GOLDSTEIN

*O. P. Matyshevska, V. M. Danilova,
S. V. Komisarenko*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: matysh@yahoo.com

The aim of this work was to analyze the experimental achievements in the field of biochemical science, such as the structure and metabolism of lipids. Since the early 1960s, there has been a real breakthrough in the study of intermediate lipid metabolism and its regulation, which has been marked not only by the award of a number of Nobel Prizes, but also by the formation of clinical lipidology as a section of metabology. The discoveries made by Feodor Lynen and Konrad Bloch helped clarify the key role of cholesterol in the development of atherosclerosis and heart attacks. The discoveries of Sune Bergström and Bengt Samuelsson have given impetus to a number of studies on the biological functions of prostaglandins. Humanity should be grateful to English pharmacologist John Robert Vane for discovering prostacyclin and for the important role he played in understanding the ability of aspirin to block the production of prostaglandins from arachidonic acid. Joseph Goldstein and Michael Brown have made a fundamental contribution to the discovery of the mechanism of regulation of cholesterol metabolism in the body. They studied hypercholesterolemia, in particular a form of hereditary disease characterized by high levels of cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) in the blood, in which atherosclerotic deposits are formed in the cells of the blood vessels. Thanks to fundamental research of all the above-mentioned nobelians, achievements in such fields as

genetics of family hypercholesterolemia, regulation of the functional state of arteries and microvessels, prevention of atherosclerosis, and other vascular complications are generally recognized today.

Key words: Nobel laureates, lipid metabolism, F. Lynen, K. Bloch, S. Bergström, B. Samuelsson, J. Vane, M. Brown J. Goldstein.

References

1. Regime of access : <http://nob-lit.ru/page.php?id=308>
2. Feodor Felix Konrad Lynen. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
3. Vynogradova RP, Danilova VM, Komisarenko SV. Development on knowledge of hormone biochemistry in the works of the Nobel prize laureates of the first half of the 20th century: F. G. Banting, John J. R. Macleod, H. O. Wieland, A. O. Windaus, A. F. Butenandt, L. Ružička, E. Kendall, P. Hench, T. Reichstein. *Ukr Biochem J.* 2019; 91(3): 107-126.
4. Lyan NA. John Robert Vane. *Allergol Immunol Pediatr.* 2015; 4(43): 4-8.
5. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia. Trans. from English M.: Progress, 1992.
6. Konrad Emil Bloch. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
7. Regime of access : <https://indicator.ru/medicine/konrad-emil-blokh.htm>.
8. Konrad Emil Bloch. Regime of access : <https://eleven.co.il/jews-in-world/science/10658/>
9. Konrad Bloch. Regime of access : <http://n-t.ru/nl/mf/bloch.htm>.
10. List of Nobel laureates. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
11. Sune Bergström. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
12. Bergström Sune. Regime of access : <http://n-t.ru/nl/mf/bergstrom.htm>.
13. Bergström Sune. Regime of access : <http://journal.osnova.com.ua/article/6807>.
14. Bengt Samuelsson. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
15. Regime of access : https://www.peoples.ru/science/biochemist/bengt_ingemar_samuelsson/
16. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1982/samuelsson/biographical/>
17. Bengt Samuelsson. Regime of access : <https://ru.wikipedia.org/wiki/>
18. Bengt Ingemar Samuelsson. Regime of access : <https://en.wikipedia.org/wiki/>
19. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1982/samuelsson/biographical/>
20. John Robert Vane. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
21. Regime of access : https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1982/vane-autobio.html.
22. Regime of access : https://ru.qwertyu.wiki/wiki/John_Vane.
23. Regime of access : https://www.peoples.ru/medicine/john_robert_veyn/
24. John Robert Vane. Regime of access : <http://cyclowiki.org/wiki/>
25. Regime of access : <http://garfield.library.upenn.edu/essays/v7p077y1984.pdf>.
26. Michael Stuart Brown. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
27. Michael Stuart Brown. Regime of access : <http://cyclowiki.org/wiki/>
28. Regime of access : https://ru.qwertyu.wiki/wiki/Michael_Stuart_Brown.
29. Regime of access : <https://eleven.co.il/jews-in-world/science/10736/>
30. Joseph Leonard Goldstein. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
31. Joseph Leonard Goldstein. Regime of access : <https://ru.qwertyu.wiki/wiki/>
32. Joseph Leonard Goldstein. Regime of access : <https://ru.wikipedia.org/wiki/>
33. Regime of access : https://persons-info.com/persons/GOLDSTAIN_Dzhozef_Leonard.